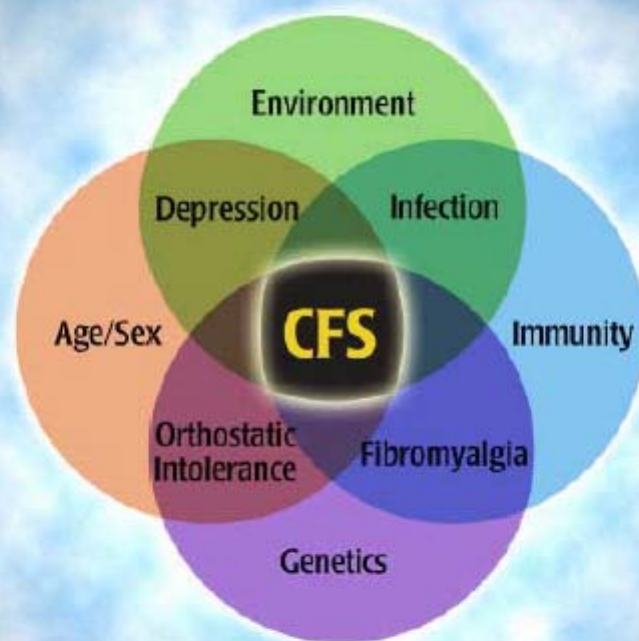


A Consensus Manual for the Primary Care and Management of Chronic Fatigue Syndrome

Joseph F. John, Jr., MD, *Editor*
James M. Oleske, MD, MPH, *Associate Editor*



The Academy of Medicine of New Jersey
The University of Medicine and Dentistry of New Jersey
The New Jersey Department of Health and Senior Services

著作権

この総合解説の著作権は、The Academy of Medicine of New Jersey、およびThe New Jersey Department of Health and Senior Servicesが所有している。The Academy of Medicine of New Jersey、およびThe New Jersey Department of Health and Senior Servicesからの公式の文書による許可を得ること無く、この記事の全ての部分に関して、電子的、機械的、磁氣的、視覚的、化学的、人為的ないかなる形式/方法によっても、複製、コンピュータ上の表示、配信、転載、検索システムへの登録、コンピュータ言語/他言語への翻訳を禁じる。この件に関する要望は、以下で受け付けている。

The Academy of Medicine of New Jersey
Director of Research and Education
Two Princess Road, Suite 101
Lawrenceville, NJ 08648

謝辞

本総合解説の編集者は、New Jersey州上院議員：Norman M. Robertson、Diane Allen, New Jersey州下院議員：Gerald H. Zecker、Kenneth C. LeFevreによる、The New Jersey Department of Health and Senior ServicesからThe Academy of Medicine of New Jerseyへの本記事の出版に対する教育助成金の採択への支援に対して深く感謝の意を表する。本CFS総合解説の編集者と執筆者は、The New Jersey Chronic Fatigue Syndrome Association, Inc.からの支援、特に、Jonathan Sterling, Chairman of the Board of Directors of the CFIDS Association of America, Inc.、Mary Ellen McNamara, Vice President and Director of Research, New Jersey CFS Association, Inc.の驚くべき決断力と先見性に感謝の意を表する。そして、病因も明らかになっておらず、治療も確立されていない慢性疾患との生活に苦しんでいる多くの患者の不屈の精神は、各執筆者を強く触発するものであった。

この記事の調整、編集、デザイン、レイアウト、出版に関する、下記の各氏の多大な貢献に感謝の意を表する。

Sondra L. Moylan, RN, MS

Former Director of Research and Education
The Academy of Medicine of New Jersey

Edward J. Moylan, RPh
Consultant

Elizabeth B. Congdon, RN, MA

New Jersey Department of Health and Senior Services

Lorraine T. Steefel, RN, MA, MSN

Consultant, Medical Write

最後に、編集者、関係者、委員会委員は、Anthony Komaroff, MD, Professor of Medicine, Harvard Medical School, Brigham & Women's Hospital, and Editor-in-Chief, Harvard Health Publications, Bostonより、最終稿の査読、本記事に有益な所見の提供、将来の改訂の必要を感じさせる貴重な意見など、多大な恩恵を受けたことに対して、ここで感謝の意を表する。

MEMBERS OF THE WRITING COMMITTEE AND CONSULTING ADVISORS

Richard L. Bruno, MD, PhD
Director, The Post Polio Institute
and Fatigue Management
Program
Englewood Hospital and Medical
Center Englewood, New Jersey

Barbara B. Comerford, Esq.
Law Office of Barbara B.
Comerford Ridgewood, New
Jersey

Terri Lynn Evans, RN
Consultant
Port Republic, New Jersey

Kenneth J. Friedman, PhD
Associate Professor of
Pharmacology and Physiology
UMDNJ-New Jersey Medical
School Newark, New Jersey

Paul J. Goodnick, MD
Professor of Psychiatry and
Behavioral Sciences University
of Miami Miami, Florida

Carolyn Grace, PhD
Licensed Psychologist
Assistant Professor of Neurology
Department of Neurology
UMDNJ-Robert Wood Johnson
Medical School New Brunswick,
New Jersey

Joseph F. John, Jr., MD, Editor
Professor of Medicine,
Molecular Genetics and
Microbiology
Division of Allergy, Immunology
& Infectious Disease
Department of Medicine
UMDNJ-Robert Wood Johnson
Medical School New Brunswick,
New Jersey

**Kenneth R. Kaufman, MD,
MRCPsyc**
Associate Professor of
Psychiatry and Neurology
UMDNJ-Robert Wood Johnson
Medical School New Brunswick,

New Jersey

Susan M. Levine, MD
Infectious Disease Specialist
New York, New York

Jeffrey P. Levine, MD, MPH
Assistant Professor
Departments of Family Medicine,
Obstetrics, Gynecology and
Reproductive
Sciences Director, Women's
Health and Obstetrics Fellowship
Programs
UMDNJ-Robert Wood Johnson
Medical School New Brunswick,
New Jersey

Alan Lichtbroun, MD
Clinical Assistant Professor
UMDNJ-Robert Wood Johnson
Medical School
New Brunswick, New Jersey

**Mary Ellen McNamara, MBA,
APC**
Vice President and Director of
Research New Jersey CFS
Association, Inc. Chatham, New
Jersey

**James M. Oleske, MD, MPH,
Associate Editor**
Francis-Xavier Bagnoud
Professor of Pediatrics Director,
Division of Pulmonary, Allergy,
Immunology & Infectious
Diseases Department of
Pediatrics
UMDNJ-New Jersey Medical
School Newark, New Jersey

Donna L. Palumbo, LCSW
Consultant
Eatontown, New Jersey

Richard N. Podell, MD
Clinical Professor of Family
Medicine
Department of Family Medicine
UMDNJ-Robert Wood Johnson
Medical

School New Brunswick, New
Jersey

Kenneth Rubin, MD
Chief of Gastroenterology
Englewood Hospital and Medical
Center Englewood, New Jersey

**Lorraine T. Steefel, RN, MA,
MSN**
Nurse Consultant
Medical Writer
Morganville, New Jersey

Jonathan Sterling, MA, ACAS
Chairman of the Board of
Directors,
CFIDS Association of America,
Inc. Treasurer, NJCFS
Association, Inc. Member, US
Department of Health & Human
Services, CFS Coordinating
Committee
Chatham, New Jersey

Julian M. Stewart, MD, PhD
Professor of Pediatrics
Research Professor of
Physiology
Director, Center for Pediatric
Hypertension
New York Medical College
New Rochelle, New York

**Rosemary Underhill, MB, BS,
MRCOG (UK)**
Consultant
Upper Saddle River, New Jersey

Jerald R. Zimmerman, MD
Chief, Department of
Rehabilitation Medicine
Englewood Hospital and Medical
Center Englewood, New Jersey

A Consensus Manual for the Primary Care and Management of Chronic Fatigue Syndrome
慢性疲労症候群患者の一次治療と症状管理のための総合解説

第1章	CFSの病態生理学	1
第2章	CFS患者の初期治療.....	7
第3章	CFSにおける感染症	12
第4章	CFSにおける抑うつ.....	17
第5章	CFSにおける認知障害	25
第6章	CFSにおける睡眠障害	28
第7章	CFSにおけるめまい.....	34
第8章	CFSにおける疼痛.....	41
第9章	CFSにおける女性の健康	51
第10章	CFSにおける胃腸症状.....	58
第11章	子供と青年におけるCFS.....	60
第12章	CFSに対する行動療法.....	67
第13章	CFSにおける障害	72
略語集.....		76
参考文献		77

序文

慢性疲労症候群(CFS)と呼ばれる疾患に苦しんでいる方々の数は、アメリカでは数千から数万人にもおよんでいる。そして、体力、認知力、睡眠、免疫機能、健康であるときの感覚などを、患者から強欲に奪い去ってゆくこの疾患よりも深刻な疾患をみつけるのは困難である。現在のところ、このように対処が難しく複雑な疾患を持つ患者の治療は、まだ確立されていないと認めざるおえない。しかし、この疾患を持つ患者への有効な対処法の検討は、患者と医師、双方にとって、意義深く、やりがいのあることである。

この総合解説の作成過程は、この解説を作ることで、CFS患者の治療が円滑になり、向上するはずであるとThe New Jersey Chronic Fatigue Association in conjunction with the New Jersey Department of Health and Senior Servicesから、一次医療に携わる医師達に説明することから始まった。そして、次に、我々は、CFSと関連する種々の分野の専門家によるグループを組織し、この疾患の症候学的側面(疼痛、めまい、抑うつ、ブレインフォグ)に着目し、一次医療に携わる医師とそのほかの専門家にとって有効であると思われる報告を集めるように依頼したのである。

どれだけ説明をしても、CFSを持っていること、またCFSを持つ人を介護していることによる羞恥心は強く残っている。そのため、我々は、CFSを持つ方々への一次医療として、そういった羞恥心を取り除くこと、そして生活を改善できる幅広い医療分野における種々の治療法の概略説明を行っ

ている。この解説は、13章からなり、CFSの病理、鑑別、治療機会などについて、一次医療に携わる医師や専門家達が理解しやすいかどうかを念頭に、執筆されたものである。また、介護者が望めば、多数の参考文献により、近代医学のなかで最も興味深く、そして複雑な疾患へのより深い理解を得ることができるようになっている。ここで、この総合解説作成への支援、そしてこの総合解説を広く利用できるようにご配慮いただいたNew Jersey州に心から感謝の意を表する。また、我々は、The New Jersey Chronic Fatigue Syndrome Association, Inc.による精力的支援、特に、我々を常に勇気づけ、より良い医師にしてくれたJon Sterlingに感謝の意を表する。そして、このプロジェクトの管理をおこなったThe Academy of Medicine、特に、このプロジェクトの遂行に向けて職務を越えた多大な貢献をしてくれたSondra Moylan、Edward Moylan、この解説の注意深い転写をおこなってくれたLorraine Steefelに心から感謝の意を表する。

なかでも、生活の改善、そして最終的にはこの深刻な疾患を乗り越えられると、我々を信頼し任せてくれたCFSを持つ全ての患者の方々に、ここで心から感謝の意を表するものである。

Joseph F. John, Jr., MD, Editor

James M. Oleske, MD, MPH, Associate Editor

第1章 CFSの病態生理学

Kenneth J. Friedman, PhD

CFSに対する病態生理学的理論を立てる場合には、それにより、CFSのすべての症状が生じるメカニズムが説明できていなければならない。¹ ここで病態生理学的に含まなければならない症状としては、現在のアメリカにおけるCFS症例基準によると、記憶力低下、咽頭痛、頸部や腋窩リンパ節の痛み、圧痛、頭痛、非回復性睡眠、24時間以上続く活動後の倦怠感、複数の関節の腫れや赤みをともなわない疼痛があげられる。一人のCFS患者に、必ずしもこれらの症状が全て認められうるわけではないが、これらは全てCFSの症状である。現在のところ、CFS患者にみられるこういった症状やその変化をすべて説明できる単一のメカニズムは知られていない。

本章では、現在までのCFSの病態生理学に関する知見について評価を行い、また、全てのCFSの症状についてではなく、病態生理と関連した症状についてのみ議論をおこなう。そのほかの症状群については、以降の章で検討する。

病態生理学的疲労

程度の差はあれ、疲労（消耗感や眠りたい、休みたいという欲求をともなう活動能力の低下）は、誰しもが経験したことがあるものである。特定の量の仕事や特定の程度のストレスが各個人に引き起こす疲労量の定量化は、不可能ではないが困難である。その理由の1つとして、疲労度が各個人の違いに依存していることがあげられる。たとえば、1マイル走った後の疲労は、運動をしていない人に比べ、トレーニングを積んだ陸上選手の方が少ないであろう。2つ目の理由は、年齢にともなう身体能力の低下である。活動の後に生じる疲労度に影響を与える因子は、数多く存在するが、この2点が例としてあげられる。

激しい継続的な疲労を生じさせる疾患は数多く知られており、それらの疲労は病態生理学的疲労と呼ばれている。ここにあげるだけとは

限らないが、表1-1にそういった疾患を示した。

同様に、特定の薬剤の服用（特に血圧降下剤）、癌に対する化学療法、外科手術なども慢性疲労の原因となる。最近、CFSとSyndrome-Xは、「同一の」臨床症状を持ち、共通の病理（イオンチャンネル機能異常）があるのではないかとの仮説が立てられている。² CFSの診断は、除外によりおこなわれるものであり、したがって、CFSの診断をおこなう前に、そのほかの既知の病理性の疲労の原因に関する除外診断をしなければならない。しかし、CFSの症状は、そのほかの説明不可能な臨床疾患との重複がみられている。³

疲労のメカニズム

疲労の生理学的メカニズムは、明らかになっていない。しかし、細胞や分子レベルにおける栄養分の需要と供給の不均衡、老廃物の蓄積と排泄の不均衡が原因ではないかと考えられている。細胞レベルにおける栄養不足や過剰な老廃物は、生理学的疲労の原因となる。

生理学からみた疲労

疲労は、身体の1つまたは複数の器官系に現れる。疲労の認知は、中枢神経系の機能の1つであり、通常、神経筋系から伝えられる情報によっている。したがって、疲労感とは、神経筋系と中枢神経系の両方、またはどちらかの影響により生じている、という簡単なモデルを仮定することができる。おそらく、疲労の認知は空腹感の認知に類似している。空腹感とは、腸やその他の部位の生理学的メカニズムにより生じるが、しかし、それに勝る情動ストレスは、空腹の認知を妨げる。

慢性疲労における疲労部位

現時点では筋の障害は見つかっていない

CFS患者の呈する筋疲労は、関係する筋の異常により生じるという仮定は妥当である。その

異常とは、収縮機構の生化学的、あるいは機械的異常かもしれないし、筋のミトコンドリア(筋収縮に必要なエネルギーを供給する)の異常、神経から筋への刺激伝達の障害、あるいは筋から中枢神経系への知覚性感覚神経の異常興奮性の昂進かもしれない。ある研究グループにより、CFS患者の骨格筋におけるミトコンドリア形態の変化に関する数件の報告がなされている。⁴⁶ また、CFSとカルニチン欠乏との関係を示唆する報告がある⁷ (カルニチンは、ミトコンドリアのエネルギー産出と関連がある)。しかし、追研究はまだおこなわれていない。

神経筋接合部の疲労

ヒトや他の完全な動物モデルを用いた信頼性における疲労研究は、ほとんどみられない。これまでに、疲労に関しては、シナプス伝達のメカニズムと筋線維に対する急速かつ反復刺激の伝達過程を明らかにすることを目的とし、分離した神経標本を用いた研究がおこなわれてきている。しかし、これらの研究から、神経筋疲労における基礎的な理解を得ることはできるが、完全動物における疲労認知に関する理解は得られない。⁸ また、脊椎動物の筋と筋に分布する神経に関する研究もおこなわれている。これらの研究から、脊椎動物では多くの運動単位で構成されていること、多くの筋力が必要な運動をおこなう場合には、その筋内の

まだ収縮していない運動単位が動員されて運動を完結させることが明らかにされた。複数の神経刺激の伝達、運動時の付加的運動単位の使用は、通常よりも多くの代謝エネルギーを必要とし、その結果、疲労が知覚されるのではないかと推定することができる。

神経回路における電気活性の変化

神経筋接合部で発現することが証明されているシナプス疲労は、神経間シナプス群(ヒトの脳内シナプスを含む)において生じると考えられている。シナプス疲労モデルを拡張して考えると、通常よりも脳内の電気活性を上げる活動により、その神経回路のシナプス疲労が生じ、それらが、CFS患者が「brain fog、頭に霧がかかる」と呼ぶ疲労やCFSにともなうその他の認知障害の原因となっているのではないかと考えることができる。特定の部位における電気活

性の異常な上昇が疼痛認知の昂進の原因となる可能性を示唆する証拠がいくつかある。たとえば、定量的な測定によると、健常者では痛みと感ぜないほどの刺激でも、CFS患者では痛みと知覚されることが示されている。CFS患者は、まるで異常な刺激増幅器を(CNS内に)持っているかのようなのである。

脳スキャンにより、CFS患者と対照群には代謝活性に違いがあることが明らかになり、CFS患者の知覚異常への脳の関与が示唆されている。磁気共鳴画像法(MRI)により、脳幹と皮質下部で、CFS患者と対照群に違いがみられている。⁹ 単光子放出断層撮影法(SPECT)により、CFS患者の後脳部における血流低下が示唆されている。同様の所見は、多発性硬化症やポリオ患者においても報告されている。^{10,11} 興味深いことに、多発性硬化症とポリオには、ともに慢性疲労がともなっており、このことは、後脳における血流低下と慢性的な疲労の知覚との間に関連があることを示唆している。陽電子放射断層撮影法(PET)による予備研究により、右内側前頭皮質と同様に、脳幹にも代謝低下がみられることが示唆されている。¹²

チャネル異常症がいくつかの疾患で数々の症状を引き起こすことが確認されて以来、Chaudhuri² は、興奮性膜におけるイオンチャネル活性異常がCFSの症状を引き起こしている可能性があるという案を提唱してきた。症状の変動(肉体的/精神的ストレスにより影響を受ける)が、低カリウム性周期性四肢麻痺、反復発作性失調症2型、神経性筋硬直、筋無力症候群、多発性硬化症、炎症性脱髄多発神経炎などのチャネル異常症をとまなう疾患でみられている。CFS患者のSPECTスキャン結果は、既知のチャネル異常症であるSyndrome-X患者の結果と類似点がみられている。さらに、ナトリウムチャネルの異常の原因として知られている特定の毒素に曝されることで、CFSが生じる可能性もある。

疼痛—CFSの第2の特徴

腹痛、関節痛、リンパ節痛、筋痛、のどの痛み、頭痛などの痛みは、CFSのもう1つの特徴である。CFSのことを全身疼痛症候群と表現する患者も多く、検査においてまったく異常がみられないことから、医師と患者の双方の不満要因

となっている。¹³

生理学的には、疼痛は、過度の機械的/化学的刺激、または熱刺激により、末梢組織内の侵害受容器（痛みの受容器）が活性化されることにより生じる。この刺激は侵害受容器の興奮性膜を脱分極させ、ついで活動電位を生じさせる。これらの活動電位は、求心性の有髄A δ 線維と無髄C線維を通り中枢神経系に伝えられる。侵害受容器は、皮膚や皮下組織、および内臓に分布している。これらの求心性線維は、脊髄のニューロンを興奮させ、そのインパルスは脳に伝達される。ほとんどの受容器は、繰り返し活性化されることにより、反応が鈍化するが、侵害受容器は、有害刺激の繰り返しにより過敏になると考えられている。そして、その後、無害刺激によっても、活動電位や痛みが生じるものと考えられる。¹⁴動物研究や近年の覚醒中のヒトの脳画像研究により、侵害性求心性神経の活動は脊髄や脳レベルで、内性/外性因子の影響により修飾されることが示されている。^{15,16}

CFSにおける疼痛の原因の可能性の1つとして、古い損傷が再び痛みはじめることが考えられ、この考えはCFSにおける疼痛が一次痛覚過敏に関連していることを示唆している。しかし、一次痛覚過敏には、組織の損傷、けが、疾患、複数の発痛物質の細胞外への放出を誘発する炎症反応がともなうものである。発痛物質としては、たとえば、H⁺、K⁺、セロトニン、ヒスタミン、複数のプロスタグランジン、ブラジキニン、サブスタンスPなどが知られている。これらの物質は、痛覚ニューロン(侵害受容器)の細胞膜に作用し一次痛覚過敏や微小循環の変化を引き起こす。一次痛覚過敏には、二次痛覚過敏と呼ばれる疼痛感受性が増加する部分を多くともなっている。二次痛覚過敏のメカニズムには、内因性物質の放出が関連していることから、一次痛覚過敏のメカニズムと類似していると考えられている。¹⁷ CFS患者において、これらの物質の濃度が変化しているとの報告があるが、組織損傷はみられていない。したがって、CFS患者にみとめられる広範な疼痛部位の出現を一次痛覚過敏と二次痛覚過敏の合併によるものであるとする仮説は魅力的かもしれない。しかし、発痛物質の異常/過剰生成はCFSの疼痛のメカニズムとして可能性はあるが、未だに証明されていないことを指摘しておかなければ

ならない。

CFSの疼痛の特性に関する第二の可能な説明は、して、CFS患者の訴える疼痛の説明から導くことができる。全身の疼痛や痛覚過敏を持つCFS患者は、疼痛が筋で生じていること、休息を取っている間でも継続的に生じていること、全身に広く生じていることを訴えている。¹⁸ そして、この疼痛は、中等度の運動により減少するが、しかし、運動後には悪化する。こういった患者の痛覚過敏は、様々な部位に生じ、慢性的である(疼痛症候群として知られている線維筋痛症(FMS)と重複している)。圧痛点は、上半身、下半身ともにみられる。これらの症状は、特定の筋肉や筋肉群の障害ではなく、中枢神経系における侵害受容の障害であることを示唆するものである。しかし、特定の筋肉や筋肉群は、中枢系の侵害受容性障害の発生/制御に関して、本質的な役割を持っている可能性がある。

以上の点から、未検証であるが、CFSの疼痛のメカニズムとして、侵害受容器の感作、または侵害受容器の感受性が増大している可能性が考えられる。ほとんどの感覚器官は反復刺激に対して疲労を起こすが、ポリモーダルC線維では、反復刺激に対して、感受性の増加と閾値の低下が生じることが明らかにされている。¹⁷

第三の可能性として、CFS患者が訴える異常な痛みは、脊髄や脳などの侵害受容器以外の部位で生じていることが考えられる。侵害受容器の活動により、脊髄後角あるいは髄質に神経投射をおこなう有髄A δ 線維および無髄C線維が広く活性化される。これらの2つの組織においては、他の物質（たとえばサブスタンスPやカルシトニン遺伝子関連ペプチド）および神経伝達物質（たとえば興奮性アミノ酸）が、痛覚を脳に伝える信号を修飾している可能性がある。

第四は、脳で一度受信された痛みの信号が、大脳皮質および皮質下の下行性制御を介して、感情や情動の影響を受け、変化する可能性である。下行性抑制線維は、受信した信号の認識に影響を与えるだけでなく、後角細胞からの上行性信号を変化させることがある。近年、セロトニンおよびモノアミン（ノルエピネフリン放出）機構を介して、侵害受容器ニューロンを選択的に阻害する4つの異なる下行性抑制系がみついている。¹⁷ 脊髄ニューロンや髄質中のセロトニンが枯渇すると、中枢神経系の内因性オ

ピオイドによる鎮痛作用（後述）が阻害される。興味深いことに、CFSと重複がみられる疾患の1つであるFMSの患者においても、セロトニン代謝異常がみついている。^{19,21} ノルエピネフリンを持つ線維は、麻酔薬による麻酔作用においても必要なものであり、^{22,23} 後角における阻害効果を持っている。セロトニン作動性ニューロンとモノアミン作動性ニューロンは、ともに広範に分布している。このことは、これらのニューロンは多標的作用を持つことを示唆するし、その作用の中には知覚情報に対する脊髄細胞の反応を変化させる作用も含まれるかもしれない。現時点では証明されていないが、このような経路とメカニズムにより、入力された知覚情報に対して、痛覚が過敏になっている可能性が考えられる。

最後（五番目）の可能性は、CFSの痛覚異常における中枢神経系（脳や脊髄）の内因性オピオイドの関与である。現在、3種類のオピオイド群（エンケファリン類、ダイノルフィン類、エンドルフィン類）が、この系に含まれていることが知られている。各群は、相互に異なるペプチド群であり、それぞれ異なる解剖学的分布を持っている。エンケファリンは、中枢神経系全体に広く分布しているが、脊髄の後角細胞など、疼痛の制御に関連していると考えられている領域でみられている。ダイノルフィン注射は、麻酔作用があることが知られており、ダイノルフィン含有細胞は、視床下部、網様体、脊髄後角、髄質後角でみられている。²⁴ β -エンドルフィンの前駆体を含むニューロンは、視床下部に集中しているため、視床下部が切断されると、ストレスにより誘発される鎮痛作用が損なわれる。このことは、下垂体エンドルフィンが疼痛の制御と関連していることを示唆している。

神経系は、解剖学的な配線を持った習得回路を有しているが、生理学的研究が示唆するところによると、疼痛および疼痛受容反応の経路のすべてのレベルで、疼痛の制御系が存在し、解剖学的所見以上の複雑性を有している。ニューロンは、複数の神経伝達物質による影響を受け、そして、ニューロンにおよぼす個々の神経伝達物質の作用は、それぞれ異なると考えられる。

内分泌系—HPAの関与

疲労、筋痛、睡眠障害などのCFSの症状は、副腎機能障害を持つ患者においてもみられるものでもある。したがって、内分泌系が関与している疑いがある。内分泌系に起因したCFSは報告されていないが、内分泌系や、少なくともHPA系の関与を示唆する証拠が示されている。視床下部、前部下垂体、副腎皮質からなる、視床下部—下垂体—副腎（HPA）系は、哺乳類のストレス反応を制御している一連の生化学的過程と相互に関連を持っている。さらに、HPA系は、睡眠/起床サイクルであるサーカディアンリズムと関連している。²⁵

健常者において、身体的/精神的ストレスは、HPA系を活性化し、コルチゾールやその他のホルモンの分泌量を増加させる。CFS患者の多くは、身体的/精神的ストレスによる症状の悪化を訴えていることから、こういった患者の症状は、ストレスに対してHPAが十分に活性化されていないことにより、（少なくとも部分的に）生じるのであろうと考えられる。CFS患者における、HPA活性の低下が報告されている。^{26,27} 夜間のグルココルチコイド基準値の低下とコルチゾール排出の減少がDemitrack²⁶により報告されている。これらのデータは、中枢神経系の障害がCFSの要因であることを示唆しているものと考えられ²⁵、慢性/急性疼痛においてコルチゾールレベル（HPA障害の生化学的マーカーの1つ）が低下するというこれまでの報告²⁸により支持されている。しかし、HPA活性の変化は、この症候群自身によるものなのか、この症候群にともなう睡眠リズムの変化によるものなのかという疑問が残されている。^{25,29}

CFS患者は、エアロビクスに対する耐力が低下していることが示されているが^{30,31}、3週間寝たきりの健常者においても同様の傾向がみられている。³² CFS患者にみられるいくつかの異常は、睡眠不足の不健康者と健康者の間にみられているものとまったく同一であり、³³ CFS患者と不健康者は、ともに、トレーニングに対して良い反応がみられている。³⁴

また、コルチゾールとコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）は、HPAの活性化により生成されることが知られている。コルチゾールとCRHは、ともに免疫系やその他の身体系に影響をおよぼしている。コルチゾールは炎症反応と細胞免疫活性を抑制することから、コルチゾ

ールレベルの低下による影響を推測するのは困難なことではない。CFS患者のコルチゾールレベルは、低下しているが、それは正常の範囲内である。コルチゾールレベルを上昇させることで、CFS患者の治療につながるのかどうか、明らかにされてはいない。また、CFS患者におけるコルチゾールレベルは、正常の範囲内であることから、それをCFSの診断に用いることはできない。

さらに、次の2つの議論（CFSにおけるHPA系の関与を示唆する論文で指摘されている²⁵⁾）がある：(1)激しい疲労、ストレスに対する反応、急性の関節痛、筋痛、発熱、運動後の疲労、アレルギー反応の増大、睡眠障害、気分障害などのグルココルチコイド欠損患者の症状とCFSの症状に類似点がみられる、(2)CRHが生理的/行動的覚醒の兆候を生じさせるという動物を用いた研究報告がある。おそらく、CRHレベルの低下は、活動の低下の一因であろう。

したがって、この症候群の悪化因子による生理学的変化とそれらの悪化因子に対する身体適応能力の変化を区別することが、CFSの病因を決めるために必要なことの1つであると考えられる。

その他の器官系の関与

CFSは、そのほかにも多くの器官系（免疫系、心血管系、胃腸系）に影響を与えている。加えて、認知機能の異常が多くみられている。認知障害の存在は、CFSと脳(CNS)の関連を示唆するものである。これらの器官系に関する現在までの病態生理学的知見に関しては、本総合解説の各章で述べられている。

- CFSにおける免疫系障害の病態生理学に関しては、第3章で述べられている。
- 心血管系の病態生理学に関しては、第7章で述べられている。
- 過敏性腸症候群などの、CFS患者の多くが訴えている胃腸障害の病態生理学に関しては、第10章で述べられている。
- 認知障害の発生と、それらがCFSの主症状であるか、またはCFSにともなう睡眠障害による二次症状であるかに関する議論は、第5章で述べられている。

疫学（性別、遺伝、環境）

珍しくないわけではないが、CFSの疫学に関して以下の3つの領域において明らかにされていない点がある。(1)ほとんどが女性である、(2)CFS発症の可能性の高低には、親から子への遺伝的要因が関与している可能性がある、(3)集団発生（ある地域の中だけで、CFSがみられている）が報告されているにもかかわらず、家族内の複数が罹患する場合はまれである。CFSの背後にある病態生理学的メカニズムを提案する場合には、こういった普通には見られない疫学的特徴が説明できていなければならない。

●既知の疾患における性差と、それらのCFSの病態生理学との関連は、本総合解説の第9章で取り上げられている。

●CFSには遺伝的傾向がみられると同時に、また集団発生も報告されていることから、遺伝と環境のどちらがCFSの感染や悪化因子として優位であるかとの疑問が生じている。これらと、CFSにおける病態生理学的知見の関連については、第3章で述べられている。

結言

現在までのCFSに関する論文を総合的に検討すると、CFSには多くの器官系の生理学的変化が関与していることが明らかとなっている。また、CFSは、FMSと湾岸戦争症候群という2つの症候群と多くの点で重複がみられている。CFSがこれらの症候群と重複している点、そして、この2つの症候群における病態生理学的変化に関する知見は、CFSが心因性の疾患ではないことを示唆している。

CFSは、単一の既知の疾患メカニズムでは説明できない特異で多様な症状群を呈する。仮に、CFSの原因が単一のメカニズムであるとするなら、それは、多くの器官系に影響をおよぼし得る、広範なメカニズムであるはずである。おそらく、チャネル異常症などの細胞膜の欠陥がみつかるとはならないかと考えられる（これは、Chaudhuri²⁾により発表されている）。そして、CFSの影響を受けるこれらの特定の組織に着目する必要性が示されることだろう。

病名に示されているように、CFSは激しい疲労が主症状である。この疲労は、筋が原因があると考えられる、現在までのところ筋や神経筋

接合部の病態生理との関連を示す証拠はみつかっていない。筋の病態生理がCFSにおける疲労の原因であるとする根拠が乏しいので、中枢神経系(CNS)における疲労知覚により疲労が説明できるかどうか検討されている。

次に顕著なCFSの症状は、疼痛である。CFS患者における疼痛の病態生理学は、明らかになっていない。組織の損傷がみられないことから、痛覚過敏(組織の損傷にともなう痛み)は、CFSにおける疼痛のメカニズムとしては考えられない。侵害受容器の感度上昇¹⁷が提案されているが、CFS患者に対してはまだ証明されていない。これらの否定的な知見から、CFSにおける疼痛へのCNSや脳が関連しているとの提案がなされている。また、セロトニンとモノアミン経路、脳内鎮痛系(エンケファリン類、ダイノルフィン類、エンドルフィン類など)の関与が指摘されているが、残念ながら、これらのメカニズムに対する決定的な証拠は得られていない。しかし、脳の画像診断により、健常者とCFS患者で異なる点がみつかっており、この差異がCNSにおいて痛み受容性の異常な更新が起きている兆候であることが明らかにされるかもしれない。

CFS患者が訴える症状(疲労、筋痛、睡眠障害など)の多くは、副腎機能障害を持つ患者に

おいてもみられるものでもある。したがって、内分泌系の関与の可能性が考えられる。内分泌系に起因したCFSは報告されていないが、CFSにおける内分泌系の関与を示唆する証拠(視床下部/下垂体/副腎(HPA)系活性の低下)が報告されている。

CFSは、そのほかの器官系や機能にも影響をおよぼしている。CFS患者の多くは、心血管反射異常、過敏性腸症候群、認知障害を訴えている。こういった疾患の病態生理学に関しては、CFSとの関連から、以降の章で述べられている。

最後に、CFSの疫学的知見は、病態生理学に関するヒントを与えているはずである。感染症(特にHHV-6, EBV, CMV, ポリオなど)やウイルス性疲労とCFSの症状との類似性は、無視できるものではない。この点に関しては、第12章で述べられている。CFS患者における性差の理解とCFS発症における遺伝的因子vs.環境因子の役割を明らかにすることにより、今後、CFSの病態生理学に関するさらなる知見が得られることだろう。

翻訳：阿部、中島、Co-Cure-Japan

医学監修：山田貴志(山田歯科医院、歯科医師)

表 1-1 激しい疲労/慢性疲労をともなう疾患

AIDS ライム病

貧血 栄養失調

不安症 重症筋無力症

癌、神経障害

慢性疲労症候群 腎不全

慢性閉塞性肺疾患

睡眠障害 多発性硬化症

糖尿病 X症候群

全身感染症(バクテリア、ウイルス)

内分泌系の不均衡(たとえば、副腎皮質不全、副腎皮質機能亢進症、甲状腺機能低下症)

紅斑性狼瘡/膠原血管症候群 ミトコンドリア障害

心疾患 心臓弁膜症

2 CFS 患者の初期治療

Susan M. Levine, MD

Joseph F. John, Jr., MD

本章では、一次医療に携わる医師のために、CFS のような多様で不可解な症状を呈し、病因不明であり、治療法の選択肢が少ない疾患を持つ患者に特化した、困難だが有効な評価手法について述べる。患者達が求めている医師とは、CFS に関する知識を持ち、多岐にわたる症状に関する訴えをよく聞いてくれる、治療法を提示できなくとも患者を尊重してくれる、慢性疾患に対して支援療法をおこなってくれる医師である。

多くの場合、医師と患者の最初の接点は、電話によるものだろう。よい印象を与えるために、知識のある受付担当者を置き、当該医院でおこなっている CFS や関連疾患に対する治療法に関する簡単な説明をおこなうことで、患者に大きな安心感を与えることができ、患者は、医師の診察に希望を持つことだろう。そして、初診の前に、これまでの患者のカルテを提出してもらい、症状チェックリスト (SCL-90-R) や健康状態調査 (SF-36(R)) などの標準健康問診表を送付し、記入の上、返送してもらうようにする必要がある。

病歴

患者は、初診時に CFS に関するパンフレット、小冊子、雑誌などについて尋ねるだろう。その場合には、患者支援団体が作成している重要事項や患者支援について書かれている冊子などが有効である。また、患者には、統計関連項目を含む通常の問診表に加えて、初診に先立って、最低3種類の問診表を記入してもらう必要がある。

そして、問診では、まず、患者の心配事に関する質問からはじめるのがよい。多くの場合、CFS 患者は、確定診断を求めている。そのほかには、特定の治療法に関する質問や、障害保険関連書類に関して医師の助けが必要である場合などがある。また、書類の記入に

時間を費すよりも、障害に対する可能な対処法や症状群に注目するほうが有効であることを伝える必要がある。

そういった最初の段階の次に、自由問答形式で質問や診察をはじめるのがよい。たとえば、「CFS の診断を受けているとのことだけれども...」、「この疾患は、あなたにとってどのようなものか教えてください」など。最初から最後まで、できるかぎり決めつけない態度をとることを心がける必要がある。

医師は、患者が説明している間、表 2-1 に示したチェックリストを用いて、その進行係を努めることになる。

症状チェックリスト、患者の話、病歴に関しては、問診に同席している患者の介護者や家族の意見を取り入れることも必要だろう。CFS には多数の症状があるが、患者にはその中でも特に重要だと感じている症状がある。そのため、患者が、ある身体系に関してのみ、多くのことを話すこともあるだろう。その場合には、これからの診察や経過観察において検査することになるだろうと、患者に安心感を与えながら、興味がないように振舞わないように、問診を進めることが重要である。また、これらの症状群に対する患者の捕らえ方を知るために、CFS 診断基準における重要項目について質問することが重要である。また、これらの初診時の問診から、多くの CFS の症状を伴う患者の生活状況に関しても知ることができるだろう。

また、問診時における重要な点として、友人や親類などから患者が受けている精神的支援の程度を知ることがあげられる。CFS は、外面からは理解できない部分があり、患者は元気そうに見えるため、患者の症状は、たいしたことがないと無意識に見過ごされている場合がある。したがって、CFS 患者の初診においては、患者の訴える臨床症状の深刻さと

信憑性について、信じていると伝えることが重要である。

多くの場合、毎日の生活(料理、掃除、買い物など)に及ぼす主要症状群(疲労、筋肉痛など)の影響を定量化しておくことが有効である。典型的一日や症状に関して月単位で記録しておくことで、医師は、視覚的にそれらを理解することができる。したがって、患者に、各項目に関して 1-10 や 1-100 段階の評価をおこない、記録してもらうといいだろう(図 2-1)。

問診の最後には、これまでにおこなってきた治療法について尋ね、それらが内在する障害にどのような影響があったのかを知ることが有効である。この質問は、過去の悪い経験などから、患者が特定の治療法を避けているかどうかを判断するのにも有効である。また、インターネット、支援団体、他の医師など、患者がどこでこの疾患を知ったのか、尋ねてみるのもいいだろう。

身体検査

身体検査の開始にあたって、病状の重い患者や遠距離から来院している患者は、少し横にならせてほしいと頼むことがあるだろう。その場合には、看護師は、血圧や心拍測定をおこない記録しておく。まれに、少し立ってただけで失神や頻脈を起こす患者もいるが、その場合には、心拍数を測定する5~10分の間だけ立ってもらうようにするとよい。そして、咽頭の色に注意を払うこと(特に患者が喉の痛みを訴えている場合)、滲出液の培養検査ができるか確認することが重要である。また、CFSに多くみられる兆候としては、前口蓋弓が赤くなる“Red Crescent”がある。次に、リンパ節の痛みや腫脹(前頸部リンパ節に多くみられる)を見極め、大きさ、硬さ、それらの位置(頸部、顎下、腋下)を記録しておく。

このとき、触診で心尖を探し心臓の大きさを評価し、十分に心拍をきき、CFS患者に多くみられる僧帽弁逸脱の収縮中期クリック音かどうかを聞き分けることが必要である。患者が微熱を訴えている場合には、体温変化を記録してもらうようにする。また、いくつかの自己免疫疾患でよくみられていることから、頭部を触診し脱毛の状態を観察する。口内潰瘍や口内炎、

歯肉や歯の状態を知るために、頬の粘膜の検査をおこなう必要がある。CFS患者によくみられる急性/慢性副鼻腔炎の有無を確認するため、上顎、篩骨、蝶形骨、蝶形洞の触診をおこなう。甲状腺に関しては、大きさや瘤の有無について、注意深い触診が必要である。多くの患者は、血清学的に自己免疫甲状腺炎の症状がみられるが、甲状腺機能は全く正常である。

胸部と肺の検査は、通常の方法でおこなう。次に、一般的な皮膚状態についての以下の検査をおこなう：湿疹、毛細血管拡張症(慢性肝臓疾患によくみられる)、網状皮斑(結合組織疾患によくみられる)、ライム病初期に特定の部位にみられるBull's-eye病変、乾癬(まれに指の関節炎を伴っていることがある)、色素脱失(副腎機能障害を示唆している)、目の周囲の黒斑(皮膚筋炎、疲労や筋力低下を生じさせるそのほかの疾患を示唆している)。患者の手の検査をおこなうとともに、レイノー現象について問診をおこなう。また、爪床を観察し、慢性喫煙や閉塞性肺疾患、または慢性疲労と関連のあるそのほかの疾患にみられる時計皿爪の有無を確認する。

腹部については、通常検査で十分であるが、加えて脾臓の触診をおこない腫れや痛みを確認する必要がある。これは、単核球症の急性段階に特徴的にみられるものである。慢性活性B型肝炎、またはC型肝炎の初期段階では、肝臓がわずかに大きくなっている場合がある。

筋骨格系の検査は、慎重におこなわなければならない。検査においては、関節の腫れの有無(ループスや結合組織疾患にみられる)、痛風、淋菌性感染症やライム病後の二次感染などによる感染性関節炎(そういった関節の周りの皮膚は、熱感や痛みを伴っていることがある)に注意をしなければならない。後頭部、僧帽筋中部、転子側部などの特定の部位について、圧痛の有無を調べることも有効であるが、Classic-FMSと同様に、CFS患者の多くは、複数の筋肉痛を訴えている。また、上肢近位筋群の痛みは、多発性筋炎の患者や高脂血症のためStatinを服用している患者に多くみられる。特に、高齢の患者が片側の視覚障害を訴えている場合には、側頭動脈を軽く触診し、リュウマチ性多発筋炎の可能性を確認する。

神経学的検査は、大変重要であり、すべての患者に対して注意深くおこなう必要がある。医

師は、患者の精神状態、表現能力の評価(平たん、不安、情動的など)、会話の質/量/整合性、表情の変化の適切さなどを評価し、記録しておく必要がある。次に、脳神経の検査をおこなう(ライム病やヘルペスと関連した神経疾患では、7番神経の麻痺がよくみられる)。そして、感覚器系、運動器系の検査をおこなう。小脳機能に関しては、Rapid alternating hand movement試験、踵脛試験、指鼻試験、歩行試験で十分である。患者の体調不良の程度の評価尺度などがあれば、それらの評価のため、主要筋肉群における筋肉量や色調を調べる必要がある。次に、深部腱反射であるが、皮質や脊髄の疾患がない場合には、おこなう必要はない。最後に、精神状態は、最もよく異常がみられる領域であり、Serial 7s、短期記憶力、長期記憶力などに注意しながら評価をおこなう必要がある。

まれに、患者の感情の変化や言動から、臨床うつ病であるように見えることがあるが、その場合には、治療を開始する前のベースラインとして、Beck Depression Inventoryが有効である。

各種検査

精密検査として、次の検査をおこなうことが重要である：CBC/白血球分画、血液成分プロファイル、早朝/Spot血漿コルチゾールレベル、B型/C型肝炎血清検査、TSH、ANA、RPR、ライム病血清検査。結核が疑われる場合には、PPDとアネルギー検査をおこなう必要がある。血液検査において、低分子量RNA結合蛋白質(CFS患者に広くみられることが報告されている)の有無を確認するには、医師の指示が必要だろう。

紅潮、動悸、長時間の起立できない(これらは、特に気温の高いところで顕著)などにより示唆される血管迷走神経性失神の可能性について患者に問診することも有効である。また、傾斜テーブル試験により、CFSの診断を補助することができる(第7章参照)。傾斜テーブル試験に悪い記憶がある、また症状の悪化を心配する患者もいるだろう。だが、血管迷走神経性失神は、治療可能であり、それにより疲労性症状の軽減につながるだろう。

画像検査

CFS患者におこなわれている各種の脳画像法

は、任意でおこなわれるものであり、一般的なスクリーニングの一環としておこなわれるべきものではない。認知障害、神経学的検査における異常、重大な運動障害、感覚の低下などの脳の器質的/機能的障害を示唆する症状があれば、ライム病とCNSの関連、まれに脳血管炎、MSに伴う脱髄損傷などの感染病因の除外のため、脳のMRI検査をするのに十分な理由となる。CFS患者に数例報告されているMRI画像における未確認の輝点は、一般的ではなく、臨床上の患者の管理には有効ではない。³⁵ CFS患者における一連の脳MRI画像研究をおこなっている研究グループにより報告されているアーノルド・キアリ奇形の可能性は、放射線医らによる盲検試験で一致がみられなかったことにより除外されている。³⁶

同様に、脳の異なった領域における血液灌流の測定する脳SPECT画像とグルコースの代謝の測定をおこなうBEAM画像の研究から、異常がみられることが報告されている。しかし、さらなる研究結果の積み重ねがおこなわれるまでは、臨床上の役割は限られている。³⁷⁻³⁹

実際の診断

初診の終了時には、患者が持参した医療記録に加え当日の検査結果を概括し、診断までの過程を検討する。この時点で、すでに除外検査と心理学的評価がおこなわれている患者に対しては、診断が可能であろう。患者が間違いなく実存する疾患にかかっていることを医師が認めることで、多くの患者に計り知れないほどの安堵感を与えることができる。もしこの時点で診断ができなかったとしても、少ないデータを基に、疾患の特定に向けて医師と患者がこれから協力できる可能性を示しながら、その事実を患者に伝えるべきである。

医師は、初診時の問診と身体検査が終了した時点で、患者とその家族に対してそれらの結果とこれからの方針について説明する必要がある。患者が診断をおこなうのに十分な検査結果を持っている場合や複数の専門家によりすでにCFSとの診断がおこなわれている場合など、まれにこの時点で診断をおこなえることがある。CDCのCFS診断基準を満たし、そのほかの可能性のある疾患が検査により除外された場合には、今後の対処法についての議論が可能と

なる。

CFSの診断に疑問が残る場合には、さらなる検査が必要である。この場合にはさらに説明をしなければならない。また、各検査の説明に加えて、CFSの診断や診断法に関するパンフレットや資料を患者に渡すことで、患者のこの疾患に対する理解を助けることができる。初診時には詳細な説明を理解することは難しいため、これらの資料が有効である。

治療方針に関する議論

医師は、主に症状の軽減に有効な多くの治療法(鎮痛剤、睡眠補助剤、抗うつ剤など)について説明しなければならない。いくつかの薬は、低用量の服用により、睡眠障害を大きく改善させたり、日中の疲労感の低減効果がある(第6章参照)。

中には、種々の治療法をよく知る患者もいるが、しかし、それらはプラセボ対照試験がおこなわれていない場合が多い。⁴⁰ もし患者がハーブ療法やホメオパシーなどについて話していたら、それらの有効性と副作用について説明する必要がある。一般の薬局で購入でき、プラセボ対照試験がおこなわれている比較的安全な薬剤の例としては、Nicotinamide adenine dinucleotide (ENADA)があげられる。この薬の6週間の服用は、妥当でないことはないが、症状改善(たとえば認知障害)の効果が小さいことを患者に伝えておく必要がある。

Ampligenは、通常の塩基対応を変化させた二重らせんRNAであり、種々のインターフェロン様物質に対する抗ウイルス活性を促す免疫変調物質である。この薬に関しては、国内の複数の機関でプラセボ対照臨床試験がおこなわれている。初診においてCFSの可能性が比較的高いと考えられる場合には、こういった試験の被験者となることを勧めるのもいいだろう。

障害

初診時において、患者がすでに職を失っている場合や重い症状が持続している場合には、障

害についての話をするのも有効だろう。そして、患者は、雇用主からの必要書類を準備しなければならない。CFSはその特徴を捉えにくい疾患であるため、社会保障の申請書類を作成する際には細心の注意が必要である(13章参照)。そのため、患者が書類を作成する場合には、代理人に依頼するのも有効だろう。

結言

患者は、この複雑な疾患の病態病理をよく知っているだけではなく、患者が必要な事柄を理解し親身になって考えてくれる医師に対して、感謝の念を抱くことだろう。多くの場合、最初の何回かの診療により、それ以後の医師と患者の関係が決まる。したがって、この時点で考える可能性をすべて確認することが重要である。

初診時におこなった検査の結果について患者と医師が話し合えるように、生活上の改善点や障害に対する対応を決められるように、そして、適切な治療がおこなえるように、次の診療予約や電話による問い合わせ時間を調整しておく必要がある。慢性疾患であるため、長期的にわたる共同作業が必要であることから、継続的な治療は、これらの患者に対して最も重要な点である。また、患者の多くは、インターネットを通じて情報を得たいと考えるだろう。CFSに関するそれらの情報は、多くが誤ったものであるが、いくつかのウェブサイトは、患者にとって大変有益であり、主治医との議論が必要となるような情報を得ることができる。

ニュージャージー慢性疲労症候群協会(NJCFS) : <http://www.njcfsa.org>
アメリカCFIDS (慢性疲労免疫障害症候群)協会 : <http://www.cfids.org>

翻訳 : 阿部、中島、Co-Cure-Japan
医学監修 : 未

図2-1 毎日の症状の変化（体力と体温）

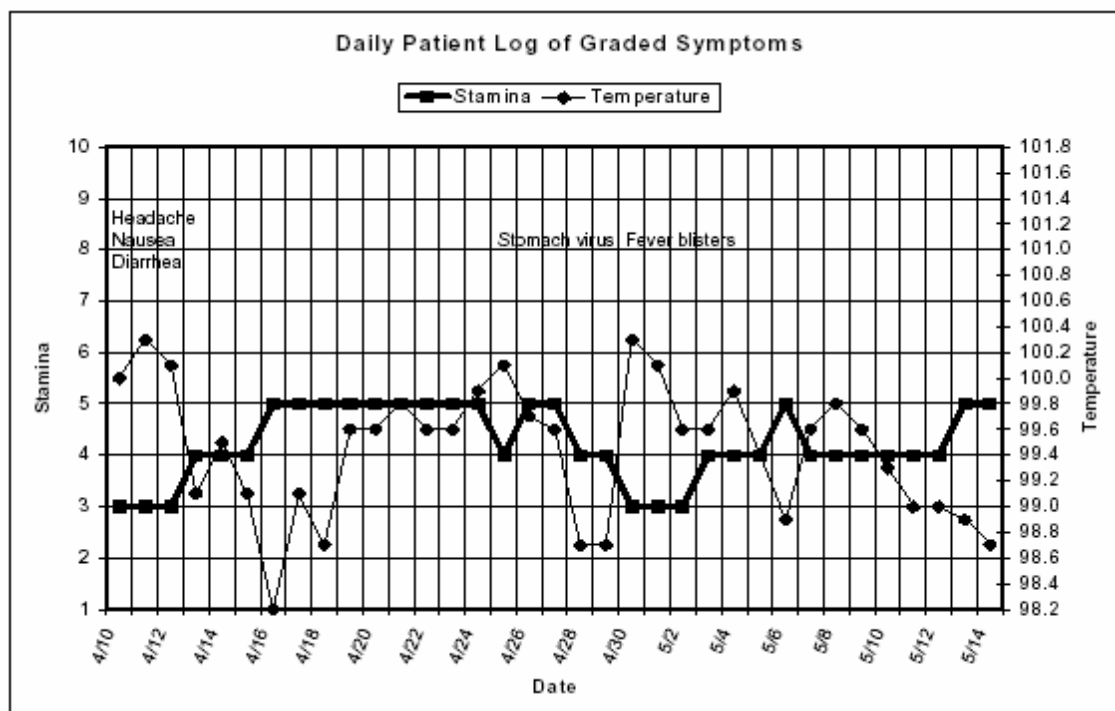


表2-1 初診時における症状チェック項目

- ・喉の痛み
- ・頸部・腋下リンパ節の痛み
- ・原因不明の全身の筋力低下
- ・24時間以上続く疲労感
- ・一般的な頭痛
- ・腫れや赤みを伴わない移動性の関節痛
- ・視野狭窄
- ・光に対する不耐性
- ・健忘
- ・過敏症
- ・混乱
- ・思考困難
- ・集中力の低下
- ・抑うつ
- ・非回復性の睡眠

第3章 CFSと感染

Joseph F John, Jr., M.D.

Kenneth Friedman, Ph.D.

多くのCFS患者が、発熱、咽頭痛、リンパ節の腫れや圧痛を訴えている。これらの症状群は微生物疾患を強く示唆するものであるため、多くの医師は、CFS患者に対して、少なくともその初期段階では、感染症を主因、または”トリガー“であると考え、治療をおこなっている。50%以上のCFS患者が、この症候群の初期の誘因として、何らかの感染歴を持っていることが明らかになっている。⁴¹ いくつかの症例においては、明らかに単核球増加症様の疾患が誘因となっている場合があり、また、まれに標準的なEBVによる単核球増加症の場合がある。より多くみられるのは、非特異性の上気道感染、副鼻腔炎や気管支炎であり、重度の筋肉痛、高熱、重度の倦怠感を特徴とするインフルエンザ様疾患の場合もある。発症した日付や時間、そのときの出来事について、そのときから健康が失われてしまったがために、はっきりと説明できる患者もいるかもしれない。しかし、皮肉なことに、CFS患者の多くは、時間とともに初期症状の記憶が薄れてしまい、数年後の病歴問診において、初期症状を思い出すことは困難であろう。

疫学／病態生理学

多くの感染因子がCFSの誘因となり得ると考えられるが、特定の感染因子との疫学的な関連を詳細に検討した研究は少ない。初期の研究として、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）との関連が考えられている、ネバダ州・インクラインヴィレッジの集団発生に関する研究がある。この集団発生に

おいて、Bリンパ球減少とCFSに一致する症状が見られている。^{42,43} ヨーロッパの古い研究では、筋痛性脳脊髄炎と呼ばれる疾患の集団発生を示唆する報告があり、また、この集団発生が感染性・伝染性であることが示唆されている。⁴³ そして、CFSの病因が、単核球増加症やインフルエンザなどのウイルス感染後の長期化する二次感染であると考えたくなるが、現在のCFSの定義となる様々な症状や徴候の原因が単一の感染因子であるとするのは難しい。

しかし、複数の長期感染/持続感染とCFSが関連していると考えられるある程度の証拠がある。例えば、ほとんどのCFS患者は、EBVの一部、特にウイルス外殻抗原、早期抗原、核内抗原に対する抗体が常に高く、また、顕著に増加することもある。HHV-6に対しても、確証は低いですが、同じことが言えるであろう。HHV-6の血清検査で高い反応を示す患者の一部は、間欠的にHHV-6ウイルス血症を起こすであろう。しかし、血中のHHV-6の除去を考慮した研究がおこなわれていないために、この重要性はまだ確認されていない。最近、ベルギーとフランスの共同研究者によって、いくつかの特定のマイコプラズマが症状の悪化と疾患の長期化に関連していることが報告されている。⁴¹

CFSが感染症であることを示すその他の証拠としては、主要な抗ウイルス経路の一つに機能障害があるという最近の観察があげられる。この10年間で、CFS患者ではRNase Lと呼ばれる細胞内酵素の量に異常が見られることが明らかになっている。⁴¹

^{44, 45} 活性化RNase Lは、より一般的な抗ウイルス機構における最後の武器となる。これは、初期に細胞外インターフェロンによって誘引される。外来の二本鎖DNAに対する反応において、インターフェロンは単鎖のウイルスRNAやおそらく他のメッセンジャーRNAを分解するRNase Lを活性化させる2-5 Adenylate活性を誘導する。^{44, 45} ある意味では、このシステムは、特定の液性抗体や細胞応答へ引き継ぐ前に、非特異的な免疫防御機構として働く。CFS患者は、機能を持つ高分子量RNase L (80 kDa) を断片化し、その代わりに機能しない低分子量RNase L (37 kDa) を生成する傾向がある。

鑑別診断

ほとんどの感染症は、CFS患者にみられるような症状群や多様性を示さない。最もCFSに似た疾患としては、急性/亜急性EBV感染症があるが、単核球増加症の患者はより年齢が低い傾向があり、また、認知機能障害、睡眠障害、異痛症など、そのほかのCFSの主症状を訴えることはない。それにもかかわらず、エプスタインバーウイルス (EBV) は、当初、CFSの原因であると考えられていた。EBV複製酵素に対する抗体を調べるために、CFS患者から血清を採取したところ、対照群に比べて2倍の頻度で、抗体価の異常が認められた (34.1% 対 17.1%)。この結果は、CFS患者ではEBVの発症頻度が高いこと、一部のCFS患者でEBVがCFSを悪化させることを示唆するものであるが、EBVがCFSに共通の悪化要因/病因ではない。⁴⁶ Buchwaldら (1996) は、CFS患者を含む548人の慢性疲労を訴える患者に対して、13種のウイルスに対する抗体陽性率と幾何平均抗体価の両方、またはいずれか一方の検査をおこなった。その結果、この2つのパラメーターのどちらにも、CFS患者において一貫した差異は認められなかった。アメリカ疾病予防管理センター (CDC) のMawleら (1995) による初期の研究

では、CFS患者において、どのヘルペスウイルスに対しても抗体価の上昇は認められず、エンテロウイルスに曝された証拠も得られていない。⁴⁷ 最近、患者群26人とコントロール群52人を対象に、HHV-6とHHV-7の有無に関する検査がCDCによりおこなわれたが、患者群とコントロール群の間に差異は認められていない。⁴⁸ 日本の労働人口の3分の1に影響しているであろうという、日本でのCFSの“集団発生”が最近報告⁴⁹されたことにより、CFSの病因となる感染因子を特定しようとする研究が再び注目されるかもしれない。予備研究の結果によると、この集団発生は、B型肝炎ワクチンの接種後に生じており、おそらく細菌汚染によるものであろう (De Merleir, 2000)。すべてのCFS患者に共通した単一のウイルスを発見できなかったことにより、単一のウイルスがCFSの病因となっているのではないと主張する研究者もいる。しかし、病因のウイルス抗原を特定できなかったからといって、まだ知られていないウイルスによる感染や複数の既知/未知のウイルスの重複感染がCFSの病因である可能性も残されている。医師は、短期間 (長期化することはない) であればCMV疾患は、CFSと似た症状を呈することに留意する必要がある。一部の患者は、口腔におけるヘルペス様の病変の再発を訴えており、これは単純ヘルペスウイルスの定期的な再発を示唆している。

Lernerらにより、CFSの症状はウイルスによるチャネロパシーであるとする興味深い仮説が提案されている。⁵⁰ 同研究グループは、別の論文で、心電図に見られる変化を心室細胞膜イオンチャンネルの機能の変化により説明している。⁵¹ そして、ウイルスによってこれらの変化が生じていると考え、抗ウイルス剤の長期投与が有効であると主張している。CFS研究ではないが、ウイルス感染が興奮性膜の活性を変化させる可能性があることが示している文献がある。

単純ヘルペスウイルスは、モルモットの神経細胞の膜の興奮性を下げるが（脊髄後根神経節細胞の形質膜におけるナトリウムチャンネル活性を減少させる）、⁵² ヒト免疫不全ウイルス1（HIV-1）は、ヒトグリア細胞中の大コンダクタンスカリウムチャンネルを抑制することが示されている。⁵³ したがって、ウイルスによる膜興奮性の変化は、CFSの病態生理学的メカニズムである可能性があるが、確認されてはいない。

ウイルス感染の持続に関して、間接的な免疫学的知見が得られている。CFS患者では、軽度から中度のCD4+とCD8+リンパ球数の低下を含む、リンパ球の枯渇がみられている。この場合、HIV感染におけるCD4+の枯渇と混同してはならない。HIVにおいては、多くの場合、CD4+/CD8+比率の逆転がみられている。しかし、わずかでもレトロウイルスが危険因子と考えられる場合には、そのすべてのCFS患者に対して、HIV抗体検査をおこなうべきである。Brucella, Bartonella, Cyclosporaなどを含む、細菌、ウイルス、寄生虫は、疲労症状群と関連している。⁵⁴ あまり知られてはいないが、Bartonella henselaeによる猫ひっかき病は、慢性的な疲労性疾患の原因となることが報告されている。⁵¹ Bartonella菌感染に関しては、頻繁に猫に舐められている、よく猫と一緒に寝ているなどの履歴、猫ひっかき病の血清検査、血中Bartonella菌のDNA増幅などの最近の技術などを用いることで、診断をおこなうことができるであろう。

口唇カンジダや口腔カンジダの再発を訴えている患者もいる。また、慢性的な酵母による感染症であると主張する患者もいるだろう。これは、診断の困難な多くの患者はイーストコネクションと呼ばれるCandida albicansによる深在化し長期化した真菌感染であると考えている一部の医療関係者によって流布された偽集団発生の名残である。⁵⁵ しかし、C. albicansが患者の口腔などから培養により見つかる場合があり、粘膜感染

の治療のためアゾールの経口投与を行った結果、患者は疲労の改善を報告している。

ライム病の患者は、例外的な症状を呈する場合があるが、極度の疲労、筋骨格系の深部痛、認知機能障害は通常みられない。しかし、Borrelia burgdorferiによるライム病が風土病として知られている地域では、CFS患者も医者もライム病を病因の1つだと疑うであろう。混同しやすい臨床像として、ライム病には慢性型があり、血清検査における陽性反応が発症初期から数年間続くことがある。リケッチアと関連する細菌により引き起こされるエーリキア症は、ライム病と同じ地域で新たに発生した風土病である。しかし、E. canisがCFSなどの慢性疾患の病因となる可能性に関する研究は、まだおこなわれていない。

ベルギーの研究者は、CFSと循環末梢血細胞性Mycoplasma fermentansとの関係を概要として報告している。誘因のひとつとして、または日和見病原体として働いているこの細胞壁をもたない偏性細胞内細菌のCFSにおける役割を明らかにするためには、今後詳細な研究が必要である。マイコプラズマは細胞機構に様々な影響を与えるが、これには抗菌化学療法が有効である。

また、バイオテロを含め、いくつもの新しい感染病原体が現れるこの時代において、慢性疲労を引き起こすような新しい病原体が出現してもおかしくはない。

臨床検査

多くのCFS患者に対する標準的な臨床検査の概要に関しては、第1章と第2章にまとめられている。一次医療においては、EBV, HHV-6, CMV, トキソプラズマ症、HIVの血清検査がおこなわれ、そして、次段階の検査としては、そのほかの血清検査、HHV-6の持続感染の有無、RNase-Lの測定、そしてマイコプラズマ、リケッチア、クラミジアに対するDNA増幅法（PCR）による検査などが含まれる。保険の種類によっては、

後者の検査を受けるのは難しいであろう。患者は、自分自身でそれらの検査に最も適切な医療機関を探し、保険適用の手続きや支払をおこなわなければならない場合が多い。そして、それは患者に大きなストレスのかかる手続でもある。特定の臨床検査を手配するには、地域の専門医療機関に尋ねるといいであろう。CFSの診断を補強するためや、他の感染症の可能性を検討するための特定の検査をおこなう場合、一次医療にあたる医師には、CFSを専門とする感染症医の助言が有効であろう。表3-1に、CFS患者に考えられる感染因子に関する臨床検査の概要が示されている。

治療

抗感染剤をCFSの治療に一般的に使用することを裏付ける研究はない。⁴⁰ しかし、CFSは各個人に大きな影響を与えるものであり、持続感染と関連していると推論できる知見が得られていることから、抗ウイルス剤、抗菌剤、場合によっては抗真菌剤などの薬剤を実験的に注意深く試みることは妥当である。発症初期であり、DNAウイルスに対する抗体価が高いCFS患者は、抗ウイルス剤を1~2ヶ月間試すといいだろう。一般的には、バラシクロビルなどの薬剤を500mg、1日2~3回の服用をおこなう。そして、その2ヶ月間で何の反応も見られない場合には、その治療は中止すべきである。

アンプリジェンは、二本鎖RNA (polyI-polyC₁₂U) から成る50塩基対化合物で、いくつかの研究で、健康状態の程度を表すKarnofsky scoreの改善が報告されている。⁵⁶ また、アンプリジェンが低分子量RNase Lの量を減らすと思われる予備的証拠も示されている。FDAで認可されるかどうかは、現在おこなわれているアンプリジェンのプラセボを用いた臨床試験の結果により決定される。

過去に偶然服用した抗菌剤に対して顕著な反応を示したことがあるという患者もいるだろう。マクロライドやキノロンなどの薬剤の実験的な使用の根拠となる研究はないが、患者が衰弱している場合には、過去にそういった有効な反応を示している特定の患者に対しては、1~2カ月の投与を試みるのは適当だと思われる。こういった患者における、抗細菌剤の効果を確かめるために、活性化マイコプラズマ感染のPCR検査や血清検査を用いた、新たな研究が進行中である。そのほかには、サイトカインの調節がCFSに何らかの役割を果たしていると考えられることから、サイトカイン経路を調節するイソプリノシン、Infliximab、サリドマイドなどの薬剤の臨床試験が潜在的に興味深い分野であろう。⁵⁷⁻⁵⁹

結言

多くの感染因子は、それによる多くの症状の一つとして、疲労を生じさせる。したがって、それら感染因子の鑑別診断が必要である。これらの病原体が、CFSを発症させる、または慢性化させていることを示す知見が得られているが、コッホの原則が示されているものはない。HHV-6などの最近取り上げられている因子は、再活性化し日和見感染を引き起こすと考えられており、持続性症状の発生において何らかの役割を持っていると考えられる。経験的治療法となるが、抗菌療法や抗ウィウイルスは、一部の患者に有用である。将来、DNAマイクロ・アレイや最新の免疫学的手法を用いた研究により、CFSにみられる免疫系の変化の役割や日和見感染症の影響が解明されるであろう。

翻訳：藤平、阿部、Co-Cure-Japan

医学監修：K.Tokoyoda, Ph.D.

表 3－1 慢性疲労症候群の病因となる感染因子を除外するために有効な臨床検査

感染因子	血清検査	培養検査	DNA 増幅検査
CMV	●	●*	
EBV	●		
HHV-6	●	●	●
<i>Borrelia burgdorferi</i>	●		?
<i>Bartonella henslae</i>	●		●
<i>Brucella canis</i>	●		
<i>Mycoplasma fermentans</i>			●
<i>Tropheryma whippelii</i>			●

*尿培養が最も有効

4 CFS における抑うつ

Kenneth R. Kaufman, MD, MRCPsych

Paul J. Goodnick, MD

CDC による CFS 基準では、患者が CFS とうつ病の両方を持つ可能性を明確に認めている。¹したがって、臨床医の課題は、個々の患者が訴える疲労の原因が、一次性うつ病によるものであるか、CFS などの身体疾患によるものであるか、もしくは両疾患の併発によるものあるかを判断することにある。

このように、うつ病は、CFS や FMS などのほかの身体疾患を模倣することがある。特に、いわゆる非定型うつ病の患者は、気分の落ち込みを自覚せず、医師に疲労を訴えることが多く、このような患者は、「現在、感じている症状」が身体的なものではないという可能性を否定する場合が多い。もちろん、CFS などの慢性的な身体疾患を持つ患者は、その病気ゆえに抑うつ状態になることがある。また、身体疾患は、脳に対する生理学的作用により、直接抑うつ状態を引き起こす可能性がある。さらに、病気であることによる葛藤、身体的、社会的、経済的喪失などにより、抑うつ状態を引き起こされることもある。

線維筋痛症(FM)は、疲労や筋肉痛、睡眠障害、気分障害に関して CFS と重複がみられている。⁶⁰ FM の診断基準では、3 ヶ月以上続く全身の疼痛やこわばり、再現性のある特定の圧痛点が 6 ヶ所以上あることを重視しており、⁶¹ 疲労は含まれていない。また、FM の基準には、他に頭痛、神経精神症状、自覚がある関節腫脹、過敏性腸症候群、活動/天候/ストレスによる症状の変調が含まれている。

本章では、身体的徴候や症状、睡眠、疲労、記憶、生物学的パラメータ、脳画像、免疫、治療に関して、CFS と FM を「慢性疲労症候群、免疫障害症候群」(CFIDS)として、うつ病と明確に区別して取り扱い、研究結果の臨床への適用、明確な生物学的分類や具体的な

治療法について述べることにする。

身体的徴候および症状

一般的に、大うつ病(MDD)患者には、特定の徴候や症状はみられない。一方で CFS 患者は、一般的に、快感消失、罪悪感、意欲減退または喪失といった大うつ病に対する DSM-IV 基準の症状⁶²を満たしておらず、筋肉痛、咽頭炎、リンパ節の痛み、目のかすみ、吐き気、夜間頻尿、寝汗、ロンベルグ・バランス検査結果の異常、肝腫脹、眼科所見の異常などの複数の所見がみられることが知られている。^{63,64} また、CFS 患者では、副腎が小さい場合が多いことが、CT スキャンにより明らかになっている。⁶⁵

不眠や過眠は、MDD の一般的な症状であるが、⁶⁶ 99%の CFS 患者もまた睡眠異常を訴えている⁶⁴ (第 6 章参照)。CFS における疲労は、「倦怠感」と関連した、重要な基準であり、労作後の倦怠感⁶⁷は 50%~80%にみられている。⁶⁴ CFS 発病以前は活動的であったが、発病後、ほとんどの患者は、運動直後は体調がよく活力があるが、その後 6 時間から 24 時間の間に極度の疲労、認知力の低下、発熱、喉の痛みなどを訴え、休息が必要となる。そして、筋線維は、解剖学的に正常であるが、運動耐容能が減少(8.1min 対 11.3min)していることが明らかになっている。⁶⁷ CNS の疲労は、末梢神経刺激を与えた時の残留疲労度により定義され、対照群とは異なり、CFS 患者の筋肉には、加えられた刺激が残存(80%対 15%)していることが示されている。⁶⁸ そして、CNS 疲労の増加は、「激しい運動をしている間の筋肉の活動低下」を導き、この点と関連して、ミトコンドリア代謝の制御に不可欠なカルニチンの欠乏が生じていることが知

られている。⁶⁹ また、有酸素運動能力に関して、CFS 患者ではフィットネスレベルや最大酸化能力が低いことが明らかになっている。

70

MDD にはみられない筋肉および筋肉機能の変化が CFIDS にはみられるという報告がある。筋肉の評価尺度には、全機能、酸素運搬量、皮質運動野電位の3段階があり、最近の報告では、FM 患者において、随意最大筋力(19%、 $p<0.05$)、亜最大有酸素運動能スコア(40%、 $p<0.05$)が有意に減少していることが明らかになっている。⁷¹ しかし、疲労を負荷しても、常に有意な差異が見出されるわけではないことから、⁷² 特定の化学系に着目する必要があると考えられる。例えば、CFS における酸素運搬量の時定数は、運動後(46.5s 対 29s、 $p=0.0019$)、カフによる虚血誘発後(20s 対 12s、 $p=0.03$)、有意に減少することが明らかになっている。⁷³ 単回および2回の磁気刺激による運動誘発電位を測定した結果、FM では興奮性経路と抑制性経路の両方の機能が低下していることが明らかになっている。

74

記憶障害は、MDD と CFS の両方に共通して報告されている。短期記憶に関しては、これまでの研究から、その障害は、記憶の保存よりも、注意力の問題であることが知られている。CFS 患者では、対照群と異なり、Stroop Color/Word 検査、Digit Symbol 検査、Trail Making B 検査において、特有の問題がみられている。⁷⁵ CFS と MDD の比較研究から、CFS は MDD に比べ、対連合学習が非常に悪いことが示されており、したがって、MDD の欠損は自信や反応時間の低下によるものであり、それに対して CFS の欠損は記憶の固定の障害があることを示すものと考えられる。⁷⁶ さらに、CFS 患者は、対照群に比べ、図形刺激や言語刺激に対する注意力の維持に障害があることが示されている。⁷⁷ うつ病患者では、言語刺激よりも図形刺激に対する障害がみられるのとは対照的に、CFS 患者では、両領域が同様に損なわれている。最近、記憶力と集中力に及ぼす CFS と FM の影響に関する研究がいくつかおこなわれている。CFS 患者群、うつ病患者群、健常者対照群を用いた研究により、CFS 患者は、一般に、数種の

検査(認知処理に関する Stroop 検査および短期記憶に関する Buschke 検査)では感情障害を持つ患者と類似のパターンを示すが、ワーキングメモリに関するほかの検査(Paced auditory serial addition task および Salthouse reading span 検査)ではより低いことが報告されている⁷⁸ (第5章参照)。CFS における反応時間の遅延や運動前関連運動電位の減少は、運動反応の準備に関連する中枢性運動機構が損なわれていることを示唆しているものと考えられる。⁷⁹ 同様に、比較研究から、FM においても、聴覚焦点の維持、遅延記憶、即時記憶の障害が報告されており、痛みの度合いおよび特性不安との相関がみられている。⁸⁰

生物学的知見および診断

神経化学的には、MDD では、尿中 Methylhydroxyphenoglycol (MHPG) 濃度(mg/24 時間)が低い場合が多く、軽度のうつ病患者では、対照群と比べ一般的に血漿中の MHPG 濃度が高いことが明らかになっている。^{81,82} それに対して、CFS では、血漿中の平均 MHPG 濃度が、対照群に比べ低い(8.3 対 10.8、 $p<0.002$)ことが報告されている。⁸³ セロトニンに関しては、MDD と CFIDS 間に多くの相違点がみられている。また、MDD 患者は、血漿中 5HIAA、⁸⁴ 脳脊髄液中 5HIAA、⁸¹ 血小板イミプラミン結合(IB)が対照群に比べ低いことが報告されているが、⁸⁵ 対照的に、CFIDS 患者では、対照群に比べ、血漿中 5HIAA(67.3 対 37.3、 $P=0.002$)、⁸⁴ 脳脊髄液中 5HIAA が高い(111.1 対 95.1)ことが報告されている。⁸⁴ また、全てではないが、いくつかの研究⁸⁶ において、高い血小板 IB が報告されている。⁸⁷ 年齢、体重、性別、月経周期の一致する CFS 患者 10 例、MDD 患者 15 例、対照被験者 15 例を対象に、5HT 放出剤であるフェンフルラミンに対するプロラクチン反応の比較をおこなった結果、CFS 患者が最も高く、続いて対照群、MDD 患者の順($p=0.01$)であった。²⁷

セロトニンの研究により、FM 患者は、セロトニンの筋肉注射により生じる、通常の痛みを示さないことが明らかになっている。⁸⁸ さらに、興味深い点として、FM 患者では、

5HT_{2a} 受容体遺伝子の T102C 多形の T/C および C/C 遺伝子型の増加がみられている。しかし、これらの知見と、発症年齢、疾患の継続期間、ベックのうつ病自己評価尺度スコアとの相関はみられていない。⁸⁹ 血清中の抗セロトニン抗体の保有率は、献血血液ではわずか 6%であるのに対し、FM 患者では 74%に上ることが報告されている。⁹⁰ この結果は、抗 5HT 抗体の保有率が、急性好酸球過多・筋痛症候群(EMS)ではわずか 19%、対照群では 18%であるのに対し、FM では 77%であることから確認されている。⁹¹

CFIDS におけるメラトニン濃度に関しては、統一的な結果が得られていない。ある研究では、FM 患者は、対照群に比べ、夜間の血漿中メラトニン濃度が有意に高いが、CFS 患者と対照群との比較では、有意差が認められないとしている。⁹² しかし、別の研究では、FM 患者は、対照群に比べ、尿中 6-スルファトキシメラトニン濃度が低い(9.2 対 16.8 ug/24h, $p=0.06$)ことが示されている。⁹³ したがって、CFIDS にみられる睡眠障害は、この尿中濃度が低いことから説明できる可能性がある。後者の研究では、さらに、夜間にメラトニン 3mg 投与が試みられ、疼痛と睡眠の視覚的アナログ尺度が共に改善されたと報告している。⁹³ 潜在的病因と考えうるそのほかの異常には、神経成長因子があり、対照群に比べ、FM では脳脊髄液中で顕著に増加(41.8 対 9.1 pg/ml)していることが明らかになっている。⁹⁴ このことから、FM(CFS も含まれるとおもわれる)の痛みの症状は、P 濃度の上昇によるものであり、そして P 濃度の上昇は神経成長因子による調節障害が原因である可能性を示唆している。⁹⁴

MDD において最も共通して指摘されている点は、視床下部-下垂体-副腎(HPA)系の異常であり、これには、高コルチゾール血症、尿中遊離コルチゾールの上昇、コルチコトロピンに対する皮質反応の亢進などが含まれる。⁸¹ 対照的に CFS 患者では、血漿中コルチゾール濃度(89 対 148mmol/L, $p<0.01$)と 24 時間尿中遊離コルチゾール(2.9 対 8.9mmol/L, $p<0.04$)が対照群に比べ低く、またコルチコトロピンに対する反応性の低下も明らかになっている。⁹⁵ 初めての直接比較をおこなった研

究によると、²⁷ 血中コルチゾール濃度は、うつ病患者が最も高く、続いて対照群であり、CFS 患者では最も低かった($p=0.01$)。このように、将来的には、血漿中コルチゾール検査とセロトニン検査という簡単な組み合わせにより、MDD 患者群の中から CFS 患者群を生物学的に容易に識別することが可能になると考えられる。

HPA 系の反応は、CFS とうつ病を鑑別するために重要であることから、その後、多くの研究がおこなわれ、最近のレビューでは、これまでの知見が要約、比較されている。⁹⁶ 具体的には、対照群と比較して CFS では尿中遊離コルチゾールが減少しているのに対して、うつ病では増加しているという、先の知見が追研究により確認されている。また、⁹⁷ Dehydroepiandrosterone(DHEA)は、対照群に比べ CFS では有意に減少しているが、うつ病では減少していない。⁹⁸ 静脈内投与の Adrenocorticotropin ホルモン(ACTH)に対する、DHEA の反応が損なわれている(4.9 対 8.4ug/L, $p=0.002$)。⁹⁹ CFS では、コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)と ACTH の両方に対する反応が損なわれている。^{100,101} また、FM において、低血糖負荷に対して ACTH およびエピネフリンが減少することが報告されているが、それは、これらの結果と一致するものである。¹⁰² 最近の研究として、対照群と比較して FM では、成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)に対する平均成長ホルモン(GH)反応は正常であるが、GH 分泌量が著しく減少(1.2 対 2.5ug/L, $p<0.05$)していると報告されている。これは、下垂体機能は正常に保たれているが視床下部機能に異常がみられる、とするこれまでの報告と一致するものである。¹⁰³ 対照的に、CFS では、GH パラメータは陰性であることが報告されている。¹⁰⁴

そのほかの関心を集めている分野として、CFS における起立不耐性の検査があげられる。この検査は、心血管反応に関する検査であり、本疾患の診断への適用が検討されている。最近の研究(成人を対象とした研究 2 件、青年を対象とした研究 1 件)によると、陽性率が、研究により異なっている(成人を対象: 28%、40%、青年を対象: 96%)。¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ 自律神経の異常も指摘されているが、対照群と

CFS における比率が同程度であるとの報告もあり、まだ明らかになっていない¹⁰⁷ (第 7 章参照)。

脳画像研究が近年増えてきており、これには陽電子放出断層撮影(PET)と単光子放出断層撮影(SPECT)が含まれる。これまでの研究で、MDD および CFS では、前頭部の血流が低下していることが報告されている。^{35,37} 最近の研究から、CFS の血流低下パターンは、MDD と似ているが相違点もあることが明らかになっている。共に右視床、被殻、淡蒼球の血流の増加が認められるが、CFS では左視床の血流が低下し、MDD では前頭前野皮質の血流の減少がみられている。³⁸ MDD では左前部の前頭前野皮質の血流低下していることがこれまで知られていたが、それに加えて、側頭部の血流低下も認められている。³⁵ また、CFS 患者では、うつ病患者に比べ、脳幹の血流が著しく低下している。³⁹ SPECT 比較研究から、CFS では MDD よりも重度の異常がみられることが、次第に明らかにされてきている。¹⁰⁸ 脳への放射性同位元素の取り込みを示す客観的指数である中脳への取り込み指数の測定の結果、うつ病(0.731)や対照群(0.716)と比べ、CFS(0.667)と AIDS(0.650)では、減少していることが明らかになっている。¹⁰⁸ 磁気共鳴画像における CFS 患者の白質の異常には、規則性は認められていない。¹⁰⁹ SPECT により FMS 患者の局所血流を測定したところ、右視床($p=0.006$)および橋下部被殻において、統計的に有意な減少がみられている。¹¹⁰ FM 患者を対象とした最近の PET 研究から、ナチュラルキラー細胞の活性と後帯状皮質機能には有意な負の相関があることが報告されている。¹¹¹ これらの画像研究は、CFS 患者の脳内の異常を示す手段として、関心が高まってきている。

CFS と MDD は、免疫機能の検査から、容易に鑑別できるようにみえる。しかし、それらは、度合いが異なっているだけで、絶対的なものではないため、実際には鑑別が困難である。Phytohemagglutinin(PHA)を用いたマイトジェン誘発リンパ球刺激検査によると、MDD の 14 例中 6 例で減少がみられている。¹¹² また、CFS では、MDD や対照群と比較して、PHA 反応性が 25%低いことが報告さ

れている。¹¹³ MDD では、ナチュラルキラー細胞活性の減少が 7 例中 5 例でみられたという報告があり、¹¹² CFS では、70%の減少がみられたという報告がある(CFS:39、対照群:120(lytic unit))。¹¹⁴ CFIDS(CFS および FM)患者の高い被感染性が以前より指摘されているが、複数のマイコプラズマの血液感染率に関する研究においても、有意な増加が報告されている(患者 91 名中 52.8%(48 名)、二重感染 30.8%、三重感染 22%)。¹¹⁵ 対照的に、CDC の CFS 基準を満たす民間人と湾岸戦争従軍者を対象とした最近の報告では、HHV6 や HHV7、サイトメガロウイルス感染率の増加はみられていない。¹¹⁶ さらに、抗エプスタインバーウイルス、および抗 HHV6 抗体力価では、CFS と対照患者群間に統計的差異がみられていない。¹¹⁶

以上のことから、CFS と MDD の鑑別においては、身体徴候や症状を重視すべきであると考えられる。また、そのほかの手法として、記憶に関する検査の差異(第 5 章参照)、睡眠 EEG(第 6 章参照)、セロトニン機能指数、血漿中コルチゾール検査などがあげられる。

治療

非向精神薬

うつ病性障害と対症的に、CFS の治療が MDD の治療と異なる点として、CFS では非向精神薬が多少の成果を上げていることが上げられる。これには、抗ウイルス薬、免疫調整薬、イオンの流れの治療が含まれる。¹¹⁷ 抗ウイルス薬としては、アシクロビル、免疫グロブリン、必須脂肪酸、アデノシンが上げられる。アシクロビルは、CFS の病因論に基づいたものであったが、臨床的に失敗であった。¹¹⁸ 免疫グロブリンに対しては、3 件の研究があり、2 件で効果がみられている。¹¹⁹⁻¹²¹ 最低用量を 2g/kg/月とすることが重要であり、それにより、QOL 視覚的アナログ尺度(41%)、ハミルトンうつ病評価尺度(42%)、CD4 カウント(37%)の改善が認められている。必須脂肪酸(EFA)に関する初期の研究では、1 日 4 回 2 カプセルを 3 ヶ月間投与した結果、抑うつや集中力よりも、疲労と疼痛に改善がみられている。¹²² また、アデノシンが有効であるとする、オープン試験結果が報告されている。

免疫調整剤には、ポリリボヌクレオチド(アンプリジェン)、LEFAC(肝エキス、葉酸、B12)、Kutapressin(肝由来エキス)、インターフェロン、インターロイキン 2、トランスファー・ファクターが含まれる。アンプリジェンは、2 本鎖 RNA の塩基対応を意図的に変化させたもので、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子(TNF)の発現を調節し、抗ウイルス性の細胞内経路を活性化することで、免疫力を高めると考えられている。24 週にわたり週 2 回、最大で 400mg の投与をおこなった 2 件の研究、およびプラセボ対照試験において、共に全体的機能、認知障害の自覚、運動耐性の改善が報告されている。^{56,124} 短期間の LEFAC プラセボ対照二重盲検クロスオーバー臨床試験では、有意な改善がみられていないが、これは、CFS の特徴的症状の改善には数ヶ月が必要であることから、期間が短すぎたことが原因であろうと考えられる。¹²⁵ 非盲検追跡試験からは、より多くの成果が得られている。ブラジキニンを増強すると考えられているポリペプチドの混合物である Kutapressin の注射を、週 1 回から始め、続いて週 3 回、平均して全 33 回おこなったところ、CFS 患者の 75%に効果がみられている。¹²⁶ ある症例では、1500IU/日を超える用量の α インターフェロンを経口投与したところ、筋肉の緊張の変化は大変遅いが、痛みは急激に緩和し、5 日間にわたってその効果が持続した。¹²⁷ 他の症例やインターロイキン 2、トランスファー・ファクター、マグネシウムなどのオープンラベル試験では、初期には効果がみられるものの、再度試みた際には効果がみられていない。

CFS と FM に対する非向精神薬治療の最近の研究では、Amantidine、L-carnitine、Hydrocortisone、Gamma-hydroxybutyrate(GHB)、Nicotinamide adenine dinucleotide(NADH)の有効性の検討や、必須脂肪酸の有効性の再検討がなされている。厳密に選ばれた対照群を用いて Amantidine と L-carnitine の比較をおこなった研究によると、L-carnitine には大きな効果がみられたが、Amantidine にはみられていない。¹²⁸ CFS にみられる HPA 系

の異常(具体的には CRH-ACTH-コルチゾール^{100,101})と一致するものとして、2 件の異なるプラセボ対照試験から、低用量 Hydrocortisone の経口服用により、中程度の治療効果が得られることが報告されている。^{129,130} GHB を用いた非盲検試験からは、FM にみられるアルファ睡眠の異常が減少だけでなく、疲労と疼痛の改善が報告されている。¹³¹ NADH10mg に対して二重盲検臨床試験をおこなった結果、CDC 基準による評価尺度を用いて決定された臨床転帰において、プラセボを上回る有意な改善($p<0.05$)がみられている。¹³² 残念なことに、それとは対照的に、EFA に対する陽性反応がこれまでに報告されているが、さらに 3 ヶ月間の高用量 Efamol Marine 投与をおこなったところ、再現性が確認されず、治療群とプラセボ群との統計的差異は認められていない。¹³³

本疾患が神経調節性低血圧と関連しているのではないかという仮説に基づいた、特異的な治療法が知られている。¹³⁴ Head-up tilt 試験において、反応の異常が患者では 23 例中 22 例、対照群では 14 例中 4 例にみられている($p<0.001$)。通常、毎日の食塩摂取を 90%以上増やし、0.1mg の Fludrocortisone を組み合わせて治療をおこなった。2 週間以上の治療をおこなった患者 19 例のうち 9 例で自覚できるほどの改善や寛解がみられている。しかし、最近の Fludrocortisone の無作為化二重盲検プラセボ対照単一療法臨床試験において、CFS の神経調節性低血圧の治療をおこなったところ、Fludrocortisone とプラセボに対する反応(Global wellness scale の改善)の間には統計的差異がみられていない¹³⁵ (第 7 章参照)。

向精神薬

抗うつ薬は、CFIDS の治療に用いられてきている。Amitriptyline などの第 3 級三環系抗うつ薬は、一般的に 150mg~300mg/day の用量で大うつ病を緩和することがよく知られている。⁸¹ 既にレビューされているように、CFIDS 患者は 75mg/day といった低用量で改善がみられることが多い。¹³⁶ この点は MDD とは対照的であり、CFS では症状の反応に差異があるのではないかと考えられる。

セロトニンは、免疫、疼痛、全体的な反応の治療に対して、より効果的であり、Norepinephrine は、CFIDS に関連する抑うつ症状の治療に、より有効であると考えられる。三環系抗うつ薬では、12 週にわたり Imipramine を 75mg/day の用量で投与した例があるが、効果はみられていない。¹³⁷ Amitriptyline は、多くの研究でその効果が報告されている。50mg/day の低用量でも効果がみられているが、25mg/day(これらの研究の中で最も低い用量)では、効果がみられていない。¹³⁸⁻¹⁴¹ 改善がみられた症状としては、朝のこわばり、筋肉痛、疲労、圧痛点、疼痛耐性があげられる。

Nortriptyline を用いた単回 A-B-A-B 対照症例研究において、抑うつおよび全体的な CFS 症状の著しい改善がみられている。¹⁴² FM において Maprotyline と Clomipramine の比較試験がおこなわれ、Maprotyline は抑うつの改善に有効であり、Clomipramine は痛みの緩和に有効であると報告されている。¹⁴³ そのほかには、三環系抗うつ薬の CFS や FM に対する有効性を示す 2 件のレビューがあるが、臨床試験は、1997 年以降、おこなわれていない。^{144,145}

モノアミンオキシダーゼ阻害剤もまた、CFS に効果があることが報告されている。¹³⁶ 15~30mg/day の Phenelzine 投与により、患者の 60% で良い反応がみられ、52% に長期的改善が認められている。¹⁴⁶ 最近では、CFS 患者に、モノアミンオキシダーゼ阻害剤である Selegiline や Phenelzine 投与をおこなった臨床試験が 2 件報告されている。^{147,148} 少数の対照群、一連の異なった評価指標を用いた各 4 週間の短期臨床試験では、プラセボを上回る効果がみられており、過半数の患者で、プラセボと比較して、悪化よりも改善効果が大きいことが報告されている。しかし、個々の効果は、臨床的に特筆すべきものではない。この、大きな意義を欠く理由は、次の二つの要因によるものである：A) 投与期間がわずか 4 週間であるのに対し、CFS では改善がみられるまでに 12 週間程度要することが多い、b) それぞれの研究で用いられた用量は、臨床における標準的用量に比べ、最大で少なくとも 50% 少ない。モノアミンオキシダーゼ A の

可逆的阻害剤である Moclobemide を用いた最新の研究では、CFS 患者が訴える主症状の改善がみられている。¹⁴⁹

Bupropion は、ノルエピネフリンおよびドーパミンの再取り込みを妨げる作用を持ち、CFS における抑うつの改善に有効であるが、免疫指標に対しては効果がないという結果がある。^{150,151}

選択的セロトニン取り込み阻害剤に関しては、Fluoxetine、Sertraline、Citalopram に関する研究がおこなわれている。20~40mg/day の用量を投与が有効であるという症例報告を受けておこなわれた、最長 12 週間の非盲検対照試験によると、Fluoxetine は全体機能およびナチュラルキラー細胞値に効果があるようにみえる。¹⁵²⁻¹⁵⁵ しかし、2 件の二重盲検試験(FM を対象にした 6 週間の研究¹⁵⁶、CFS を対象にした 8 週間の研究¹⁵⁷)では、効果が確認されていない。Sertraline に関しては、3 件の研究がある。共にオープン試験であり、疲労、筋肉痛、睡眠障害、抑うつ、痛み、全体的評価が大きく改善するという共通の結果が得られている。^{136,158,159} このうちの 1 件の研究では、FM 症状の改善は抗うつ薬としての薬物の有効性とは無関係であることが明確に指摘されており、したがって、Sertraline の生物学的作用が、直接、免疫障害に有効に働いたのであるとしている。¹⁵⁸ Citalopram は、FM を対する二重盲検プラセボ比較研究では、効果がみられていないとの報告がある。¹⁶⁰ 最近おこなわれた FM に対する Citalopram の 4 ヶ月間の臨床試験では、Citalopram とプラセボに対する症状改善の総括評価の ITT 解析および完了者解析がおこなわれ、統計的に有意な差みられなかった。しかし、完了者解析によると、プラセボ群(22.2%)と比較して Citalopram 群(52.9%)では、改善の割合が大きい傾向が認められた。さらに、Montgomery Asberg Depression Rating Scale(MADRAS)による特徴的な抑うつ症状と同様に、Fibrositis Impact Questionnaire による疼痛に大きな差異が認められている。¹⁶¹

Venlafaxine は、Norepinephrine とセロトニン両方に対して再取り込みを妨げるバランスの良い作用があると考えられており、症例

報告およびオープン試験において、抑うつ、疼痛/免疫症状を改善することが報告されている。¹⁶²⁻¹⁶⁴ セロトニン受容体調節因子である Nefazodone(Serzone)に関する初期の研究では、12 週間の試験において、疼痛、睡眠、記憶、運動耐容能の改善が認められている。¹⁶⁵ 慢性疲労患者 10 例によるオープン試験では、Nefazodone の投与により、疲労(40%)、睡眠(70%)、気分(80%)、全体機能状態(50%)に中程度/顕著な改善がみられている。¹⁶⁶ さらに、特異的な非抗うつ薬である 5HT₃ セロトニン拮抗薬 Tropicsetron を用いた FM に対するオープン試験では、患者 10 例中 5 例で疼痛スコア、疲労、睡眠、圧痛点数の統計上の改善が報告されている。¹⁶⁷

そのほかには、Alprazolam および基本分子に関する研究がなされている。¹³⁶ Alprazolam を最大で 3mg/day の投与をおこなったところ、臨床学上なんら有意な作用がみられていない。¹⁶⁸ 基本分子には、S-adenosylmethionine(SAMe)、5-hydroxytryptophan(5HTP)、リチウムが含まれる。メチル基供与体である SAMe は、うつ病の治療に効果がみられており、用量 200mg/day を 21 日間にわたり筋肉内投与をおこなったところ、発痛点およびハミルトンうつ病評価尺度を共に、著しく緩和する結果を示した。¹⁶⁹ セロトニン前駆体である 5HTP は、3 ヶ月の二重盲検プラセボ対照試験およびオープン試験において、圧痛点数を減少させ、疲労、不安、痛みの強さ、睡眠の程度を改善した。^{170,171} 三環系抗うつ薬を、血清中濃度 0.5~1.1meq/L のリチウムで増強したところ、症例 3 例においてこわばりや痛みを改善する結果を示した。¹⁷²

精神刺激薬 (Methylphenidate、D-amphetamine、Pemoline、Modafinil)は、薬物耐性を示すうつ病の患者の治療や、MDD 治療の併用薬として一般的に用いられている。¹⁷³⁻¹⁷⁶ 現在のところ、CFIDS に対するこれらの薬の効果についての研究はおこなわれていないが、Modafinil を FM 患者に投与した一例の報告では、効果はみられていない(短期試験であったためであるとおもわれる)。¹⁷⁷

したがって、MDD とは異なり、CFIDS の

治療に関しては、非向精神薬治療と向精神薬治療において多様性がみられている。また、IgG は、特に血清中濃度が低下している患者に有効である可能性がある。Ampligen は、全体的に有効であろう。Kutapressin は、有用であるかもしれない。L-carnitine、GHB、NADH により、症状の改善が認められている。向精神薬に関しては、患者の中心的症状が慢性疲労や抑うつ症状である場合には、Bupropion や低用量の三環系抗うつ薬が有効である場合がある。対照的に、CFIDS の症状像がより全体的な機能障害や免疫障害である場合には、Sertraline によるセロトニンからのアプローチが、効果的である場合がある。また、Sertraline には、認知機能に対する有効性もみられている。¹⁷⁸ Venlafaxine と Nefazodone もまた、より全体的な効果を持つと考えられ、これらの有望な向精神薬は、今後、CFIDS に対する対照臨床試験が予定されている。

CFIDS における抑うつ症状がみられること以上に、気をつけなければならない点は、CFIDS に先行して MDD を発症している可能性である。可能であれば、両疾患に対する治療を試みるべきである。MDD が重複しているからといって、最も効果的な MDD への治療が行えないというわけではない。CFIDS に対して、向精神薬の副作用が悪影響を与えないように気をつけておこなうことが重要なのである。

結言

患者に抑うつ症状と慢性疲労症候群の症状が共にみられる場合には、診断基準を重視することによって、通常、正確な鑑別をおこなうことができる。その場合、CFS の症状群や身体的徴候が、非常に重要となる。ラボ検査に関しては、血漿中コルチゾール測定が有効であり、通常うつ病では高く、CFS では低い。将来的には、血漿中コルチゾールと共に、セロトニン機能の指標(CFIDS では高く、うつ病では低い)を合わせて用いることを考えるべきである。加えて、神経画像や免疫学的差異に関する検査もまた重要である。複数の検査を組み合わせることにより、CFIDS と MDD の有意かつ臨床学上有用な鑑別が可能と

なるはずである。

CFIDS と重度のうつ病/MDD が重複している患者の治療には、Bupropion や低用量の三環系抗うつ薬を用いたノルアドレナリンからのアプローチと、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、特に Sertraline を組み合わせた、全体的な症状や痛み、免疫パラメータの改善を検討すべきである。今後、精神刺激薬の評

価を含め、ここで述べた抗うつ薬、Venlafaxine や Nefazodone などのほかの抗うつ薬に対する、より大規模なプラセボ対照二重盲検試験をおこなう必要がある。

翻訳：AIAI、中島、Co-Cure-Japan

医学監修：未

*本記事の一部は、Jorge, C. & Goodnick, P の許可を得て転載されたものである。

Chronic Fatigue Syndrome and Depression: Biological Differentiation and Treatment, Psychiatric Annals 1997; 27(5):365-371

5 CFS における認知障害

Carolyn Grace, PhD

CFSと診断され神経心理学的診断を受けにやってくる患者の多くは、今までほとんど健康上/精神上的の障害もなく、活動的な生活を送っていた人々である。こういった患者は、身体機能、認知機能、社会的機能、学力、労働力の低下にともない、著しいストレスを訴えている場合が多い。患者の多くは、就労が不可能であるため、障害者の認定を受けているか、その申請中である。また、若年の患者は、全日制の学校に通えない場合が多い。さらに、患者の多くは、診断のための決定的な検査法も特定の治療法もない症候群と付き合うことで、精神的健康に対する疑念や苛立ちを訴えている。就業/就学上の障害は、注意力/集中力の欠如、情報処理能力の低下、短期記憶力の問題、抑うつ、不安、疲労、睡眠障害、気分障害、仕事の開始や達成困難として現れる。また、感覚が鈍る状態「Brain fog」を訴える患者も多い。

神経心理学診断の開始

患者の臨床症状における感情因子の相対的寄与率を明らかにする、CFSによる認知症状の有無を確認する、可能性のある認知療法や心理学的介入に関する治療法の提案をおこなう、などのために認知神経機能のベースラインを決めるには、神経心理学的評価が有効である。包括的な神経心理学的検査は、次の領域に関するレビューと評価によりおこなわれる：患者の問診、家族/親しい友人の面接、一般的知能に関する認知神経学的評価（表5-1参照）、病歴、学歴/職歴。また、学歴および職歴から、医師は、患者が訴える症状を理解し客観視するための重要な情報を得ることができる。

気分に対する心理学的評価

問診、患者の観察、自己評価法（Beck Anxiety Scale、Beck Depression Inventory IIなど）、客観的検査法（MMPI、MCMIなど）、仮病評価法（Portland Digit Recognition Test、Rey 15-item testなど）によ

り心理学的評価をおこなう。また、医師は、鑑別診断における問題点を認識しておかなければならない。^{180,181} 精神的症候群は、患者が訴える認知神経学的症状と区別できない場合が多いが、医師は、そういった認知神経障害の訴えにおける、精神的症状群の相対的寄与を識別する手助けができる。こういった判断は、様々な治療法（例えば精神薬理学、種々の心理療法、認知療法）の中から効果的な治療法を選択する場合に、影響を与えるのである。

CFS患者における主な精神医学的合併症には、大うつ病エピソード、パニック障害、全般性不安障害、身体化障害がある。¹⁸² 認知検査におけるCFS患者の障害は、原発性うつ病が原因である可能性も考えられる。¹⁸¹ さらに、患者の訴えを確認する、家族や他の医療関係者に対し説明する、および障害者保険/生活保護の資格を取得するなどの場合、仮病を除外しておくことが有益である。また、CFSによる慢性的な障害に対する更なる危険因子である原発性の精神疾患により、さらに深刻な疲労を訴えている患者がいることも指摘されている。一方で、症状が原発性精神疾患よりも慢性疲労にあてはまっている場合においても、医師は、精神医学的診断をおこなうべきであると考えられる。¹⁸²

治療

CFSにおける認知神経機能障害の治療および管理には、長期にわたるこの衰弱性症候群に対する総合的なアプローチが含まれる。そして、治療において考慮すべき点としては、心理教育学的情報、精神薬理学的相談、行動医学、学校や職場における便宜があげられる。

CFS患者は、身体的、認知的、精神的な症状の原因となる生物学的、心理学的、環境的な影響について、自身や家族が学ぶ機会を望んでいる。神経心理学的評価に続いて、通常は「心理教育面談」がおこなわれる。これは、神経心理学検査結果を反映させたり、症状の原因となってい

る生物学的/心理学的要因に関連する教育的情報（行動医学、健康心理学、神経心理学の基本方針についての話し合いを含む）を伝えたり、治療法を提案するためにおこなわれるものである。

認知行動療法（CBT）

CBTは、認知スキーマ改善への取り組み、行動の修正、認知障害を持つ患者への基本的な認知療法の説明、適切な運動プログラム（ヨガや瞑想など）の提案を目的としている。CFSにおけるCBTの有効性に関する文献は少なく、症状に著しい改善があったとする文献もあるが、CBTをおこなった患者とおこなわなかった患者の間には有意な差が認められなかったとするものもある。¹⁸³ それでも、CBTは、補助療法として有益である場合が多い。Sharpe¹⁸⁴は、特定の治療法がない症候群に対して、認知行動療法は実践的方法であると述べている。CFSにおける認知行動療法の有効性に関する文献の中には、症状が有意に改善したという報告も含まれている。^{183,185} このような治療法の目的は、身体的/精神的障害を生じさせる因子に対する各患者の認知を修正することにある。通常、介入の対象となる領域として、運動、情緒、睡眠パターン、ストレスレベル、自尊心、社会との関連、疾患関連スキーマが含まれる。一般的には、6-8週間の治療プロトコルが用いられる。CFS患者がこのモデルに適応した後、オプションとして、必要なMaintenance-CBTをおこなう場合もある。CBTの目標は、患者の疾患への対処能力を向上させ、修正しなければならない目標を認識し、適応に関する問題に取り組み、認知スキーマや行動パターンを修正することによって症状を軽減させることである。

学校/職場における便宜

多くの患者にとって、学校/職場において求められる身体的/認知的条件に関して便宜を受けることは有益である。神経心理学的検査データに基づいて、種々の便宜を図る場合の基準を作ることができる。それは以下の項目を含むが、これに限定されるものではない：仕事/授業日数の短縮、クラス/職場への認知療法の拡張適用、授業単位の減免、試験日程の調節など。

精神薬理学的介入

精神薬理学的治療により、注意力/集中力障害、睡眠-覚醒サイクル、気分障害の管理などを改善することができる。薬理学的介入には、慢性疾患に対する通常の反応性うつと、薬理介入が有効な内因性/神経生物学的うつを鑑別することが含まれる。これらの具体的な方法については第4章、第6章で述べられている。

結言

神経心理学的評価は、CFSの管理における重要な一面を担い、複雑であり衰弱性の症候群の診断を補助することができる。CFS患者において一般に認められる認知障害に対しては、種々の検査法が知られている。さらに、神経心理学的評価から、CFS患者の症状における潜在的な情動因子の相対的寄与を推定することができる。神経心理学的評価は、全体として、患者の認知能力のベースラインの決定、診断の補助、治療が必要な特定の分野を推定するためにおこなわれるものである。

翻訳：佐藤、阿部、Co-Cure-Japan

医学監修：未

表 5-1 一般知能の認知神経学的評価法*

手法/検査	測定項目
Wechsler Adult Intelligence Scale III	総合的知能
Wechsler Memory Scale III	言語学習&記憶
California Verbal Learning Test	言語学習&記憶
Benton Visual Retention Test	視覚記憶
Rey-Osterrieth Complex Figure	視覚構成&記憶
タッピングテスト	運動速度&能力
Grooved Peg Board	運動速度&能力
握力	運動強度
Conner's Continuous Performance Test	注意力/集中力
PASAT	聴覚情報処理能力
Controlled Oral Word Asso. Test	言語流暢性
Animal Naming	言語流暢性
Ruff Figural Fluency Test	言語流暢性
Booklet Category Test	Nonverbal Hypothesis Testing
Wisconsin Card Sorting Test	Nonverbal Problem Solving
Hooper Visual Organizational Test	視覚的分析&統合
Writing&Oral Story Generation	言語機能
失語症スクリーニング	言語機能
Boston Naming Test	言語機能
Stanford Diagnostic Reading Test	読解力
Wechsler Individual Achievement Test	達成分野

* Grafman,1994 より¹⁷⁹⁾

第6章 CFSにおける睡眠障害

Richard N. Podell, MD, MPH

CFS患者の多くは、疲労とともに眠気を訴えている。彼らが、入眠時の障害 (入眠障害型不眠症) または、睡眠の継続に関する障害 (睡眠持続障害型不眠症) であるかどうかに関わらず、ほとんどのCFS患者は、睡眠による爽快感がえられておらず、朝、目覚めても、ほとんど休息しなかったかのように感じている。

睡眠の改善は、現実的な目標であるが、臨床医であれば、多くの場合、それは複雑で困難であると感じるであろう。しかし、多少でも睡眠が改善されることで、患者の健康感¹⁸⁶⁻¹⁹¹は、大きく改善されるのである。

病態生理学

CFS患者の非回復性睡眠の原因は、一部しか明らかになっていない。EEG検査によると、多くの患者 (特にFMS患者) で、 α 波が不適切に深睡眠時の δ 波へ侵入しているのがみられる。ごく稀であるが、周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群などの典型的な睡眠障害がCFSを複雑化させている。その他のケースでは、不眠症、過眠症、非回復性睡眠にみまわれる。しかし、CFSにおけるこれらのメカニズムは、いまだ明らかにされていない (表6-1参照)。

診断

不眠や寝不足が慢性的な場合には、特別なあるいは、治療可能な睡眠障害であるかを確認する必要がある。時折、CFSとの診断が誤りで、睡眠障害が疲労の主要原因である場合もある。多くの場合CFSであると診断されるが、特定の睡眠障害は、病気を複雑化し、悪化させている。睡眠障害は、いびきをかく、就寝中に息苦しい、睡眠中に呼吸が停止する、睡眠中に何度も筋肉の痙攣を起こすなどの兆候を患者に問診することで推定することができる。

一晚、または数日にわたって就寝中の患者の観察を最低30分間おこなうように、家族や友人に依頼するのは、大変有効である。これは、慢

性疲労の明確な原因がみられない患者に対して、最低限おこなわなければならないことである。観察者は、ひどいいびき、10秒以上の無呼吸、荒い鼻息や呼吸困難などの有無を確認する。また、頻発する明らかなあるいは微妙な筋肉や四肢の動きや痙攣などを観察する必要がある。

日中や夜間にレストレスレッグ症候群の症状がみられる場合、周期性四肢運動障害 (PLMD) である可能性が考えられる。^{194,195} レストレスレッグの兆候がみられなくとも、PLMDの評価を行うべきである。一般的に、患者は夜間の筋痙攣や四肢の痙攣性筋肉運動に気がついていない (入眠時や起床時の1、2回の痙攣は、正常であり、PLMDを示唆するものではない)。ベッドで患者に寄り添い、30分間の観察を何度かおこなうことにより、PLMDの有無を確認することができるだろう。この疾患は、睡眠検査をおこなわない限り見落とされることが多い。

我々は、夜間の睡眠検査の利用、専門的な監視を行わないで、高い信頼度水準を伴う睡眠障害を除外することはできない。我々は、慢性不眠症や慢性非回復性睡眠を訴えるすべての患者に対して、費用や第三者支払制度に問題がない場合には、睡眠の専門家によるコンサルテーションを受けることを勧めている。さらに、医師は、正規の睡眠評価の徴候を考慮しながら、それぞれの患者に対して診断を下すべきである。重要な点として、CFS患者は、睡眠検査に異常がみられない場合も比較的多いことがあげられる。このような異常がみられない患者も、眠っても疲れが取れないと症状を訴えている。こうした患者の主観的な訴えは、正当なものとして尊重され、真剣に考慮されなければならない。

CFSにおける睡眠障害の非薬理療法

ある患者に有効な方法であっても、他の患者には効果がみられないことも多いため、試行錯誤を繰り返すことが必要である。適応するすべ

ての薬理上の副作用の影響を考慮し、短期的な治療よりむしろ長期的な治療を考える必要がある。CFS患者群では、副作用が平均より敏感な傾向がみられる。

多少でも睡眠の質が改善されることで、CFS患者の生活の質は大きく向上する。しかし、睡眠の改善が、CFSの治療法につながるわけではない。睡眠が改善された後も、運動不耐性や主観的疲労が続く場合が多い。

睡眠の専門家は、睡眠衛生と行動療法が重要であると考えている。看護師か看護指導員が、基本的な睡眠衛生とリラックス法について、一人ひとりの患者に1時間ほどかけることが理想的である。このような細かい点を配慮することにより、結果は大きく異なってくるのである。表6-2にはCFSの患者に対して見過ごしてはならない睡眠衛生の基本事項があげられている。

さらに複雑な行動療法をおこなうことにより、種々の睡眠障害を改善することができる。特に、夜間睡眠検査では治療可能な病態であるか、はっきりと区別できない睡眠障害に有効である^{192,193,196} (表6-3参照)。

不眠症あるいは非回復性の睡眠に対する薬理療法

慢性疼痛、睡眠時無呼吸症、PLMD、不安症、うつ病などが主な問題であれば、これらの症状に対する標準的な治療を行う必要がある。これらの症状が睡眠に影響に与えるかどうかに限らず、睡眠に対する特別な薬理療法は、大変効果的である。(表6-4参照)。

多くのCFS患者の睡眠の問題は、慢性的であり、一時的なものではない。睡眠薬の使用は、断続的であることが望ましいが、医学的、心理学的理由があれば、長期的な治療にも考えられる。もし睡眠薬を常用する場合には、睡眠構造の障害、耐性あるいは依存性を生じさせる可能性の低い薬を用いる必要がある。医師は、種々の睡眠薬を「試す」という考えが必要である。患者の中には、比較的低用量の睡眠薬を組み合わせることで、よい効果がみられる場合がある。一部の患者には、毎晩または数日ごとに異なった睡眠薬を交えて服用することで、よい効果がみられる場合もある。CFS患者では副作用が大きく表れる傾向があるため、新しい薬の服用に対しては、ごく低用量から始めることが賢明で

ある。

睡眠の改善のため、第一選択として、Trazadone (Desyrel)などの抗うつ剤、またはAmitriptylineなどの鎮静作用のある三環系抗うつ剤を用いることが多い。これらの薬は、通常、睡眠持続障害型不眠症や睡眠構造を妨げることではなく、睡眠を改善する効果がある。また、FMS患者や慢性疼痛を持つ患者によくみられる睡眠異常の α - δ 波を抑えるのに有効である。しかし、これらの薬は長期作用型であるため、翌朝においても鎮静作用が効きすぎている場合が多い。^{192,193} 三環系抗うつ剤やTrazadone(Desyrel)を睡眠に対して用いる場合は、通常うつ病治療に必要な容量より、低い用量で十分である。一般的に使用されている三環系抗うつ剤を鎮静作用と副作用の強いものからあげると、Nortriptyline (Pamelor)、Doxepin (Sinequan)、Imipramine (Tofranil)であり、また、amitriptyline (Elavil)は、Imipramineと同程度である。

三環系抗うつ剤の投与は、10mg程度の低い用量から開始する必要がある。少数でも、過敏に反応する患者に対しては、1-2mgのDoxepin液から始め、段階的に20-50mgまで服用量を増やしていく。うつ病の治療も行うのであれば、増加量を最大薬用量(75-150mg)まで引き上げることも考えられる。Trazadone (Desyrel)に関しては、25-50 mg qhsから始めることが効果的である。必要であれば、段階的に150mgまで増量が可能である。これらの抗うつ剤の使用による睡眠改善の効果は、最初の夜からみられることが多い。この結果は、比較的高い服用量が必要で効果がみられるまでに3-4週間かかるうつ病と対照的である。しかし、最も大きな効果がみられるまでには、数週間を要する。

うつ病患者であるかどうかに関わらず、抗うつ剤には睡眠を改善する効果がある。また、一部の患者では、興奮や睡眠困難など矛盾した結果が生じることがある。入眠障害型不眠症に対しては、Zafepion (Sonata)やTriazolam (Halcion)などの短時間作用型の薬剤を検討する必要がある。睡眠持続障害型不眠症に対しては、Zolpidem (Ambien) または、Clonazepam (Klonopin)、Temazepam (Restoril)、Lorazepam (Ativan)のBenzodiazepines系のいずれかを検討する必要がある。長時間作用型Benzodiazepine

系であるFlurazepam (Dalmane)を服用している患者は、翌朝においても鎮静作用が効きすぎている場合が多い。

Benzodiazepine系は、乱用性、耐性、依存性などの可能性が比較的高い。一方で、Non-benzodiazepine系であるAmbienは、耐性の可能性がより低く、依存性も低いと考えられる。しかし、Ambienは、中毒の危険が全くないわけではない。また、Benzodiazepine系、特にTriazolamに対しては、一過性の健忘症が生じることがあると報告されている。

PLMDに対しては、PLMDの治療効果があるSinemet 25/100のようなドーパミン作動性薬剤による簡単な診断検査をおこなう。睡眠の改善がみられた場合には、PLMDである可能性が高い。経験による治療を続けてはならない。夜間睡眠検査をおこない、診断を確定する必要がある。また、Sinemetにより睡眠の改善がみられなくても、PLMDを除外してはならない。一部の患者では、いくつかの抗うつ剤によりPLMDの症状を悪化させることが報告されている。

ほぼすべての睡眠薬は、その服用時には、起床時や一日中、注意が必要である。多くの催眠薬もまた、アルコールやそのほかの鎮静剤の鎮静効果を強める働きがある。また、妊娠中の場合には、産婦人科医に意見を仰ぐ必要である(第9章参照)。

睡眠障害に対する補完医学的療法

睡眠補助薬として、CFS患者が一般薬局で購入できる薬がある。そのうちのいくつかを次に示す。

●メラトニンは、ごく少数の不眠症の人、特に高齢者に効果があると思われる。長期服用による副作用や薬物間の相互作用については、ほとんど知られていない。また、この薬は、睡眠相後退症や時差ぼけに有効であると考えられる。^{93, 197, 198}

●ワレリアナ根は、弱い効果の短期型の鎮痛剤である。しかし、ドイツにおいて、二重盲検試験が少なくとも3回行った結果、ワレリアナ300mg、1日2回の3~4週間の服用により、睡眠と気分の改善がみられている。また、不安症に対してでも有効であると考えられている。現在の知見では、通常、精神機能/運動機能を損なわないと考えられるが、日中の服用は鎮静作用が強

すぎるという報告もある。ワレリアナには、依存性はみられていない。安全性と効果に関する十分な長期研究は、まだおこなわれていない。^{199, 200}

●レモンバーム、ホップ、トケイソウ、タツナミソウに関しては、あまり研究がおこなわれていないが、睡眠に有効であると考えられており、時にはワレリアナと併用されることもある。

●5-Hydroxytryptophan (5-HTP)は、健康食品店で購入できる。Tryptophanは、調剤薬局で購入できるが、処方箋が必要である。これらは神経伝達物質セロトニン(およびメラトニン)の生化学的前駆体であり、入眠を促す効果があると考えられている。²⁰¹ 高セロトニン症候群の例が報告されていることから、Tryptophanや5-OHTは、セロトニンに影響を与えるMAOなどのほかの薬剤やSSRIと同時に服用してはならない。また、混入したTryptophanが好酸球性筋痛症候群の発生の原因となった例が報告されており、死亡例もみられている。

●ラベンダー・エキスは、アロマセラピーに使われ、入眠障害型不眠症に有効であり、抗不安作用を有することが知られている。副作用はないと考えられる。²⁰²

これら全ての天然物質は、いくつかの薬剤、特定の栄養素や薬草と相互作用する可能性がある。現在、これらに関する書籍や健康食品店・薬局におけるコンピュータ・データベースが利用され始めている。²⁰³

結論

睡眠障害は、CFS患者の主要な症状である。睡眠検査をおこなうことにより、異常が発見される場合が多い。そして、認知療法を含め、薬理/非薬理治療が有効である。

一般薬局で購入できる薬剤でも、患者によっては、有効な場合があるだろう。睡眠障害が長期にわたり、症状が重いときには、睡眠生理学の専門家による診断が必要である。

翻訳：阿部、中島、岡田、Co-Cure-Japan
医学監修：清水映美 Ph.D, Univ.Med.Dent.NJ

表 6-1 CFS を複雑化させる可能性のある主な睡眠障害^{192,193}

障害	この障害を疑う症状	コメント
閉塞性睡眠時無呼吸症	ひどいいびき、または、自覚的無呼吸や呼吸困難により突然の覚醒を経験したことがある。	比較的好くみられる障害である。寝室が同じであれば、典型的な徴候がないか確認するように頼んでおくことで、気がつくだろう。
中枢型睡眠時無呼吸症	いびき、荒い鼻息、呼吸困難はみられないが、頻繁に 10 秒以上の継続した無呼吸状態が生じる。	あまりみられない障害である。外見から分かりにくく、非回復性睡眠が唯一の徴候であろう。
周期性四肢運動障害 (PLMD)	筋肉の痙攣がたびたび生じる（微細な痙攣から四肢の大きな震えまでを含む）。寝起きを共にしていると、気がつく場合もある。	よくみられる障害である。一般の罹患率は、CFS 患者群における罹患率よりも高い。
睡眠相後退障害	典型的な”夜型”のパターンである。患者が好む睡眠サイクルを維持しているときには、通常、患者の気分はよい。 ^{192,193}	細かい時間表を作る、午前中に太陽光に当たる、夕方に低用量の Melatonin を服用する、適切な睡眠薬を用いることにより大きな改善がみられる。
アルファ・デルタ睡眠障害	これは、FMS 患者、慢性疼痛症候群患者によくみられる障害である。第三段階睡眠と第四段階デルタ睡眠時間の短縮を伴うアルファ波侵入がみられる。これは、非回復性睡眠の原因となる。	三環系抗うつ剤、Cyclobenzaprine、Trazadoneなどのより、睡眠構造の改善がみられている。 ¹⁹⁰
ナルコレプシー	日中の強い眠気が特徴であり、多くの場合ちょっとした居眠りに至る。	睡眠時間が短い、睡眠の質が悪いなどによっても、ナルコレプシーと似た日中の眠気が生じる。ナルコレプシーかどうかを診断するには、医師が強い疑いをもって経過を見守る必要がある。
不安症、うつ病、慢性疼痛	CFS を複雑化させる、また、睡眠障害を悪化させる傾向がある。	適切な治療を施すこと。

表 6-2 CFS 患者のための睡眠衛生項目

● 薬剤が睡眠に悪影響を与えていないか検討する（充血除去剤、ダイエット薬、興奮作用のある抗うつ剤など）。また、夜間のカフェインやアルコール摂取が問題となることが多い。 ● 規則正しい睡眠を心掛ける。入眠時間の変化により睡眠が乱れることがある。夕方から、徐々に活動を抑えてゆく習慣をつける。これは、身体が徐々に睡眠に向かって準備することを助ける効果がある。テレビは早めに消す。音楽を聴いたり、つまらない本を読む。 ● 寝室は、暗く、静かにする。マットレスは、快適な状態にしておく。寝る前までの出来事を寝室に持ち込まない。 ● ベッドは、就寝時と性行為をおこなう場合だけに使用する。それ以外は、椅子かソファを用いる。 ● 1 日のできごとや翌日の心配を考えない。たとえば、それらを明日おこなえるように、後悔やこれからの計画を書き、引き出しにしまって鍵をかけておく。 ● 就寝時間の直前に運動をおこなわない（瞑想は、リラックスするためであっても、十分に覚醒を促すことがある） ● 夜早い時間に温かい風呂に入る。はじめは覚醒を促すが、体温が下がるにつれて眠気を感じるようになる。 ● 眠る前に、ちょっとしたおやつ（炭水化物）か温かい牛乳を摂る。これらは、眠気を誘う効果がある。 ● リラクゼーション用のテープやイメージの利用、または腹式呼吸や瞑想をおこなう。 ● 騒音が気になる場合には耳栓を使う。明るすぎるならばアイマスクを使用する。 ● 気持ちを静め、雑音を遮断するため、ホワイトノイズ(たとえば扇風機など)や穏やかな音楽を用いる。
--

表 6-3 入眠障害型不眠症に対する行動療法

療法	コメント
睡眠制限／強化療法	実際に眠っているかどうかに関わらず、ベッドに入っている時間を 4 時間以下に制限する。眠っている時間の割合が増えるにつれて、その時間を延ばす。それにより、実際に眠っている時間の割合が増加することが多い。
逆説志向	遅くまで起きていようとすることで、逆に眠気を促す方法。
リラクゼーション	腹式呼吸、視覚イメージ法(羊を数えるなど)、筋弛緩法。
認知療法	対処法の改善を目的とした簡単な心理療法の 1 つ。たとえば、物事を必要以上に深刻に考えないようにするなど。CFS 患者の生活の質の向上に対して有効であることが、複数の研究により示されている。その他には、精神力学的アプローチも有効であろうと思われるが、CFS に対して公式な研究はおこなわれていない（第 5 章参照）。

表 6-4 睡眠障害に対して用いられる薬剤

分類	薬剤名	主な副作用	相互反応する主な薬剤	コメント
三環系抗うつ剤	Amitriptyline (Elavil) 、 Doxepin (Sinequan) 、 Nortriptyline (Pamelor)	長期の鎮静作用、口の渇き、頻脈、排尿の障害、体重増加、不整脈、躁うつ病における躁状態の発現	Cimetidine、Quinidine、一部のSSRI、MAO阻害剤(併用禁忌)、Anticholinergic薬など、P450 2D6により代謝がおこなわれる薬剤。	特にFMSに有効であるが、不整脈がある場合には注意を要する。
その他の抗うつ剤	Trazadone (Desyrel)	有痛性持続勃起性症 (まれ)、口の渇き、不整脈	Digoxin、Phenytoin	入眠や睡眠持続に有効である。また、FMSにも有効であろう。
筋弛緩剤	Cyclobenzaprine (Flexeril)	口の渇き、めまい	三環系抗うつ剤と同様	FMSによく用いられる。
Benzodiazepine	Clonazepam (Klonopin)、Temazepam (Restoril)、Lorazepam (Ativan)、Estazolam (ProSom)、Guazepam (Doral)、Triazolam (短期作用)	耐性、習慣性、順行性健忘症、呼吸困難	この種の薬剤は特定のSSRIには有害に作用する。	PLMDに有効である。患者により鎮痛作用の継続時間が異なる。
抗ヒスタミン鎮静剤	Diphenhydramine (Benadryl)	長期の鎮静作用、口の渇き、排尿の障害	Phenothiazines、MAO阻害剤	他の薬剤に耐えられない場合に有効である。
非 Benzodiazepine 睡眠薬	Zolpidem(Ambien)、Zafepion (Sonata)	めまい、健忘症、不安症	Sertraline、Rifampin、Cimetidine	高用量、または長期の服用により習慣性を持つ。短期作用型。
NSAID	Aspirin、Ibuprofen、Celecoxib (Celebrex)、Rofecoxib (Vioxx)	胃炎、胃腸の出血、アレルギー反応、腎臓障害、体液鬱滞	Coumadin、Cyclosporine(個々に添えられている注意書きを参照すること)	痛みを和らげることで睡眠を改善する。少数だが、痛みの改善がみられなくとも、睡眠改善の効果がみられる場合がある。

第6章 CFSにおける睡眠障害

Richard N. Podell, MD, MPH

CFS患者の多くは、疲労とともに眠気を訴えている。彼らが、入眠時の障害 (入眠障害型不眠症) または、睡眠の継続に関する障害 (睡眠持続障害型不眠症)であるかどうかに関わらず、ほとんどのCFS患者は、睡眠による爽快感がえられておらず、朝、目覚めても、ほとんど休息しなかったかのように感じている。

睡眠の改善は、現実的な目標であるが、臨床医であれば、多くの場合、それは複雑で困難であると感じるであろう。しかし、多少でも睡眠が改善されることで、患者の健康感¹⁸⁶⁻¹⁹¹は、大きく改善されるのである。

病態生理学

CFS患者の非回復性睡眠の原因は、一部しか明らかになっていない。EEG検査によると、多くの患者 (特にFMS患者) で、 α 波が不適切に深睡眠時の δ 波へ侵入しているのがみられる。ごく稀であるが、周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群などの典型的な睡眠障害がCFSを複雑化させている。その他のケースでは、不眠症、過眠症、非回復性睡眠にみまわれる。しかし、CFSにおけるこれらのメカニズムは、いまだ明らかにされていない (表6-1参照)。

診断

不眠や寝不足が慢性的な場合には、特別なあるいは、治療可能な睡眠障害であるかを確認する必要がある。時折、CFSとの診断が誤りで、睡眠障害が疲労の主要原因である場合もある。多くの場合CFSであると診断されるが、特定の睡眠障害は、病気を複雑化し、悪化させている。睡眠障害は、いびきをかく、就寝中に息苦しい、睡眠中に呼吸が停止する、睡眠中に何度も筋肉の痙攣を起こすなどの兆候を患者に問診することで推定することができる。

一晚、または数日にわたって就寝中の患者の観察を最低30分間おこなうように、家族や友人に依頼するのは、大変有効である。これは、慢

性疲労の明確な原因がみられない患者に対して、最低限おこなわなければならないことである。観察者は、ひどいいびき、10秒以上の無呼吸、荒い鼻息や呼吸困難などの有無を確認する。また、頻発する明らかなあるいは微妙な筋肉や四肢の動きや痙攣などを観察する必要がある。

日中や夜間にレストレスレッグ症候群の症状がみられる場合、周期性四肢運動障害(PLMD)である可能性が考えられる。^{194,195}レストレスレッグの兆候がみられなくとも、PLMDの評価を行うべきである。一般的に、患者は夜間の筋痙攣や四肢の痙攣性筋肉運動に気がついていない (入眠時や起床時の1、2回の痙攣は、正常であり、PLMDを示唆するものではない)。ベッドで患者に寄り添い、30分間の観察を何度かおこなうことにより、PLMDの有無を確認することができるだろう。この疾患は、睡眠検査をおこなわない限り見落とされることが多い。

我々は、夜間の睡眠検査の利用、専門的な監視を行わないで、高い信頼度水準を伴う睡眠障害を除外することはできない。我々は、慢性不眠症や慢性非回復性睡眠を訴えるすべての患者に対して、費用や第三者支払制度に問題がない場合には、睡眠の専門家によるコンサルテーションを受けることを勧めている。さらに、医師は、正規の睡眠評価の徴候を考慮しながら、それぞれの患者に対して診断を下すべきである。重要な点として、CFS患者は、睡眠検査に異常がみられない場合も比較的多いことがあげられる。このような異常がみられない患者も、眠っても疲れが取れないと症状を訴えている。こうした患者の主観的な訴えは、正当なものとして尊重され、真剣に考慮されなければならない。

CFSにおける睡眠障害の非薬理療法

ある患者に有効な方法であっても、他の患者には効果がみられないことも多いため、試行錯誤を繰り返すことが必要である。適応するすべ

ての薬理上の副作用の影響を考慮し、短期的な治療よりむしろ長期的な治療を考える必要がある。CFS患者群では、副作用が平均より敏感な傾向がみられる。

多少でも睡眠の質が改善されることで、CFS患者の生活の質は大きく向上する。しかし、睡眠の改善が、CFSの治療法につながるわけではない。睡眠が改善された後も、運動不耐性や主観的疲労が続く場合が多い。

睡眠の専門家は、睡眠衛生と行動療法が重要であると考えている。看護師か看護指導員が、基本的な睡眠衛生とリラックス法について、一人ひとりの患者に1時間ほどかけることが理想的である。このような細かい点を配慮することにより、結果は大きく異なってくるのである。表6-2にはCFSの患者に対して見過ごしてはならない睡眠衛生の基本事項があげられている。

さらに複雑な行動療法をおこなうことにより、種々の睡眠障害を改善することができる。特に、夜間睡眠検査では治療可能な病態であるか、はっきりと区別できない睡眠障害に有効である^{192,193,196} (表6-3参照)。

不眠症あるいは非回復性の睡眠に対する薬理療法

慢性疼痛、睡眠時無呼吸症、PLMD、不安症、うつ病などが主な問題であれば、これらの症状に対する標準的な治療を行う必要がある。これらの症状が睡眠に影響に与えるかどうかに限らず、睡眠に対する特別な薬理療法は、大変効果的である。(表6-4参照)。

多くのCFS患者の睡眠の問題は、慢性的であり、一時的なものではない。睡眠薬の使用は、断続的であることが望ましいが、医学的、心理学的理由があれば、長期的な治療にも考えられる。もし睡眠薬を常用する場合には、睡眠構造の障害、耐性あるいは依存性を生じさせる可能性の低い薬を用いる必要がある。医師は、種々の睡眠薬を「試す」という考えが必要である。患者の中には、比較的低用量の睡眠薬を組み合わせることで、よい効果がみられる場合がある。一部の患者には、毎晩または数日ごとに異なった睡眠薬を交えて服用することで、よい効果がみられる場合もある。CFS患者では副作用が大きく表れる傾向があるため、新しい薬の服用に対しては、ごく低用量から始めることが賢明で

ある。

睡眠の改善のため、第一選択として、Trazadone (Desyrel)などの抗うつ剤、またはAmitriptylineなどの鎮静作用のある三環系抗うつ剤を用いることが多い。これらの薬は、通常、睡眠持続障害型不眠症や睡眠構造を妨げることはなく、睡眠を改善する効果がある。また、FMS患者や慢性疼痛を持つ患者によくみられる睡眠異常の α - δ 波を抑えるのに有効である。しかし、これらの薬は長期作用型であるため、翌朝においても鎮静作用が効きすぎている場合が多い。^{192,193} 三環系抗うつ剤やTrazadone(Desyrel)を睡眠に対して用いる場合は、通常うつ病治療に必要な容量より、低い用量で十分である。一般的に使用されている三環系抗うつ剤を鎮静作用と副作用の強いものからあげると、Nortriptyline (Pamelor)、Doxepin (Sinequan)、Imipramine (Tofranil)であり、また、amitriptyline (Elavil)は、Imipramineと同程度である。

三環系抗うつ剤の投与は、10mg程度の低い用量から開始する必要がある。少数でも、過敏に反応する患者に対しては、1-2mgのDoxepin液から始め、段階的に20-50mgまで服用量を増やしていく。うつ病の治療も行うのであれば、増加量を最大薬用量(75-150mg)まで引き上げることも考えられる。Trazadone (Desyrel)に関しては、25-50 mg qhsから始めることが効果的である。必要であれば、段階的に150mgまで増量が可能である。これらの抗うつ剤の使用による睡眠改善の効果は、最初の夜からみられることが多い。この結果は、比較的高い服用量が必要で効果がみられるまでに3-4週間かかるうつ病と対照的である。しかし、最も大きな効果がみられるまでには、数週間を要する。

うつ病患者であるかどうかに関わらず、抗うつ剤には睡眠を改善する効果がある。また、一部の患者では、興奮や睡眠困難など矛盾した結果が生じることがある。入眠障害型不眠症に対しては、Zafepion (Sonata)やTriazolam (Halcion)などの短時間作用型の薬剤を検討する必要がある。睡眠持続障害型不眠症に対しては、Zolpidem (Ambien) または、Clonazepam (Klonopin)、Temazepam (Restoril)、Lorazepam (Ativan)のBenzodiazepines系のいずれかを検討する必要がある。長時間作用型Benzodiazepine

系であるFlurazepam (Dalmane)を服用している患者は、翌朝においても鎮静作用が効きすぎている場合が多い。

Benzodiazepine系は、乱用性、耐性、依存性などの可能性が比較的高い。一方で、Non-benzodiazepine系であるAmbienは、耐性の可能性がより低く、依存性も低いと考えられる。しかし、Ambienは、中毒の危険が全くないわけではない。また、Benzodiazepine系、特にTriazolamに対しては、一過性の健忘症が生じることがあると報告されている。

PLMDに対しては、PLMDの治療効果があるSinemet 25/100のようなドーパミン作動性薬剤による簡単な診断検査をおこなう。睡眠の改善がみられた場合には、PLMDである可能性が高い。経験による治療を続けてはならない。夜間睡眠検査をおこない、診断を確定する必要がある。また、Sinemetにより睡眠の改善がみられなくても、PLMDを除外してはならない。一部の患者では、いくつかの抗うつ剤によりPLMDの症状を悪化させることが報告されている。

ほぼすべての睡眠薬は、その服用時には、起床時や一日中、注意が必要である。多くの催眠薬もまた、アルコールやその他の鎮静剤の鎮静効果を強める働きがある。また、妊娠中の場合には、産婦人科医に意見を仰ぐ必要である(第9章参照)。

睡眠障害に対する補完医学的療法

睡眠補助薬として、CFS患者が一般薬局で購入できる薬がある。そのうちのいくつかを次に示す。

●メラトニンは、ごく少数の不眠症の人、特に高齢者に効果があると思われる。長期服用による副作用や薬物間の相互作用については、ほとんど知られていない。また、この薬は、睡眠相後退症や時差ぼけに有効であると考えられる。^{93, 197, 198}

●ワレリアナ根は、弱い効果の短期型の鎮痛剤である。しかし、ドイツにおいて、二重盲検試験が少なくとも3回行った結果、ワレリアナ300mg、1日2回の3～4週間の服用により、睡眠と気分の改善がみられている。また、不安症に対してでも有効であると考えられている。現在の知見では、通常、精神機能/運動機能を損なわないと考えられるが、日中の服用は鎮静作用が強

すぎるという報告もある。ワレリアナには、依存性はみられていない。安全性と効果に関する十分な長期研究は、まだおこなわれていない。^{199, 200}

●レモンバーム、ホップ、トケイソウ、タツナミソウに関しては、あまり研究がおこなわれていないが、睡眠に有効であると考えられており、時にはワレリアナと併用されることもある。

●5-Hydroxytryptophan (5-HTP)は、健康食品店で購入できる。Tryptophanは、調剤薬局で購入できるが、処方箋が必要である。これらは神経伝達物質セロトニン(およびメラトニン)の生化学的前駆体であり、入眠を促す効果があると考えられている。²⁰¹ 高セロトニン症候群の例が報告されていることから、Tryptophanや5-OHTは、セロトニンに影響を与えるMAOなどのほかの薬剤やSSRIと同時に服用してはならない。また、混入したTryptophanが好酸球性筋痛症候群の発生の原因となった例が報告されており、死亡例もみられている。

●ラベンダー・エキスは、アロマセラピーに使われ、入眠障害型不眠症に有効であり、抗不安作用を有することが知られている。副作用はないと考えられる。²⁰²

これら全ての天然物質は、いくつかの薬剤、特定の栄養素や薬草と相互作用する可能性がある。現在、これらに関する書籍や健康食品店・薬局におけるコンピュータ・データベースが利用され始めている。²⁰³

結論

睡眠障害は、CFS患者の主要な症状である。睡眠検査をおこなうことにより、異常が発見される場合が多い。そして、認知療法を含め、薬理/非薬理治療が有効である。

一般薬局で購入できる薬剤でも、患者によっては、有効な場合があるだろう。睡眠障害が長期にわたり、症状が重いときには、睡眠生理学の専門家による診断が必要である。

翻訳：阿部、中島、岡田、Co-Cure-Japan
医学監修：清水映美 Ph.D, Univ.Med.Dent.NJ

表 6-1 CFS を複雑化させる可能性のある主な睡眠障害^{192,193}

障害	この障害を疑う症状	コメント
閉塞性睡眠時無呼吸症	ひどいいびき、または、自覚的無呼吸や呼吸困難により突然の覚醒を経験したことがある。	比較的好くみられる障害である。寝室が同じであれば、典型的な徴候がないか確認するように頼んでおくことで、気がつくだろう。
中枢型睡眠時無呼吸症	いびき、荒い鼻息、呼吸困難はみられないが、頻繁に 10 秒以上の継続した無呼吸状態が生じる。	あまりみられない障害である。外見から分かりにくく、非回復性睡眠が唯一の徴候であろう。
周期性四肢運動障害 (PLMD)	筋肉の痙攣がたびたび生じる（微細な痙攣から四肢の大きな震えまでを含む）。寝起きを共にしていると、気がつく場合もある。	よくみられる障害である。一般の罹患率は、CFS 患者群における罹患率よりも高い。
睡眠相後退障害	典型的な”夜型”のパターンである。患者が好む睡眠サイクルを維持しているときには、通常、患者の気分はよい。 ^{192,193}	細かい時間表を作る、午前中に太陽光に当たる、夕方に低用量の Melatonin を服用する、適切な睡眠薬を用いることにより大きな改善がみられる。
アルファ・デルタ睡眠障害	これは、FMS 患者、慢性疼痛症候群患者によくみられる障害である。第三段階睡眠と第四段階デルタ睡眠時間の短縮を伴うアルファ波侵入がみられる。これは、非回復性睡眠の原因となる。	三環系抗うつ剤、Cyclobenzaprine、Trazadone などのより、睡眠構造の改善がみられている。 ¹⁹⁰
ナルコレプシー	日中の強い眠気の特徴であり、多くの場合ちょっとした居眠りに至る。	睡眠時間が短い、睡眠の質が悪いなどによっても、ナルコレプシーと似た日中の眠気が生じる。ナルコレプシーかどうかを診断するには、医師が強い疑いをもって経過を見守る必要がある。
不安症、うつ病、慢性疼痛	CFS を複雑化させる、また、睡眠障害を悪化させる傾向がある。	適切な治療を施すこと。

表 6-2 CFS 患者のための睡眠衛生項目

● 薬剤が睡眠に悪影響を与えていないか検討する（充血除去剤、ダイエット薬、興奮作用のある抗うつ剤など）。また、夜間のカフェインやアルコール摂取が問題となることが多い。 ● 規則正しい睡眠を心掛ける。入眠時間の変化により睡眠が乱れることがある。夕方から、徐々に活動を抑えてゆく習慣をつける。これは、身体が徐々に睡眠に向かって準備することを助ける効果がある。テレビは早めに消す。音楽を聴いたり、つまらない本を読む。 ● 寝室は、暗く、静かにする。マットレスは、快適な状態にしておく。寝る前までの出来事を寝室に持ち込まない。 ● ベッドは、就寝時と性行為をおこなう場合だけに使用する。それ以外は、椅子かソファを用いる。 ● 1 日のできごとや翌日の心配を考えない。たとえば、それらを明日おこなえるように、後悔やこれからの計画を書き、引き出しにしまって鍵をかけておく。 ● 就寝時間の直前に運動をおこなわない（瞑想は、リラックスするためであっても、十分に覚醒を促すことがある） ● 夜早い時間に温かい風呂に入る。はじめは覚醒を促すが、体温が下がるにつれて眠気を感じるようになる。 ● 眠る前に、ちょっとしたおやつ（炭水化物）か温かい牛乳を摂る。これらは、眠気を誘う効果がある。 ● リラクゼーション用のテープやイメージの利用、または腹式呼吸や瞑想をおこなう。 ● 騒音が気になる場合には耳栓を使う。明るすぎるならばアイマスクを使用する。 ● 気持ちを静め、雑音を遮断するため、ホワイトノイズ(たとえば扇風機など)や穏やかな音楽を用いる。
--

表 6-3 入眠障害型不眠症に対する行動療法

療法	コメント
睡眠制限／強化療法	実際に眠っているかどうかに関わらず、ベッドに入っている時間を 4 時間以下に制限する。眠っている時間の割合が増えるにつれて、その時間を延ばす。それにより、実際に眠っている時間の割合が増加することが多い。
逆説志向	遅くまで起きていようとすることで、逆に眠気を促す方法。
リラクゼーション	腹式呼吸、視覚イメージ法(羊を数えるなど)、筋弛緩法。
認知療法	対処法の改善を目的とした簡単な心理療法の 1 つ。たとえば、物事を必要以上に深刻に考えないようにするなど。CFS 患者の生活の質の向上に対して有効であることが、複数の研究により示されている。その他には、精神力学的アプローチも有効であろうと思われるが、CFS に対して公式な研究はおこなわれていない（第 5 章参照）。

表 6-4 睡眠障害に対して用いられる薬剤

分類	薬剤名	主な副作用	相互反応する主な薬剤	コメント
三環系抗うつ剤	Amitriptyline (Elavil) 、 Doxepin (Sinequan) 、 Nortriptyline (Pamelor)	長期の鎮静作用、口の渇き、頻脈、排尿の障害、体重増加、不整脈、躁うつ病における躁状態の発現	Cimetidine、Quinidine、一部のSSRI、MAO阻害剤(併用禁忌)、Anticholinergic薬など、P450 2D6により代謝がおこなわれる薬剤。	特にFMSに有効であるが、不整脈がある場合には注意を要する。
その他の抗うつ剤	Trazadone (Desyrel)	有痛性持続勃起性症 (まれ)、口の渇き、不整脈	Digoxin、Phenytoin	入眠や睡眠持続に有効である。また、FMSにも有効であろう。
筋弛緩剤	Cyclobenzaprine (Flexeril)	口の渇き、めまい	三環系抗うつ剤と同様	FMSによく用いられる。
Benzodiazepine	Clonazepam (Klonopin)、Temazepam (Restoril)、Lorazepam (Ativan)、Estazolam (ProSom)、Guazepam (Doral)、Triazolam (短期作用)	耐性、習慣性、順行性健忘症、呼吸困難	この種の薬剤は特定のSSRIには有害に作用する。	PLMDに有効である。患者により鎮痛作用の継続時間が異なる。
抗ヒスタミン鎮静剤	Diphenhydramine (Benadryl)	長期の鎮静作用、口の渇き、排尿の障害	Phenothiazines、MAO阻害剤	他の薬剤に耐えられない場合に有効である。
非 Benzodiazepine 睡眠薬	Zolpidem(Ambien)、Zafepion (Sonata)	めまい、健忘症、不安症	Sertraline、Rifampin、Cimetidine	高用量、または長期の服用により習慣性を持つ。短期作用型。
NSAID	Aspirin、Ibuprofen、Celecoxib (Celebrex)、Rofecoxib (Vioxx)	胃炎、胃腸の出血、アレルギー反応、腎臓障害、体液鬱滞	Coumadin、Cyclosporine(個々に添えられている注意書きを参照すること)	痛みを和らげることで睡眠を改善する。少数だが、痛みの改善がみられなくとも、睡眠改善の効果がみられる場合がある。

第7章 CFS におけるめまい

Julian Stewart, MD, PhD

CFS患者は、特に姿勢変換時にめまいをよく訴える。起立耐性失調は、直立時に症状が発現し、横臥時に軽減する点で特徴的である。急性起立耐性失調では通常、失神が起こる。失神を起こす患者の多くは、他の疾患を併発してはなく、通常時の健康状態は良好である。慢性の起立耐性失調もある。慢性性は病歴から判断される。慢性起立耐性失調の特徴的な症状には、視覚障害（目のかすみ、ホワイトアウト、ブラックアウト）を頻繁に訴えるすべての患者に認められるめまい、疲労、吐き気、動悸がある。また、大部分の患者は、頭痛、振戦、呼吸嚥下困難、発汗、蒼白、その他の血管運動症状を経験する。

起立耐性失調の種類は、起立負荷試験で垂直重力負荷を制御して加えたときの生理的反応を詳細に測定し決められる。単に起立させるだけでもできるが、個人差があったり患者が動くため、起立でのテストは難しい。そのため、評価法のスタンダードはヘッドアップティルトテーブル試験である。この試験は数十年の間研究目的に利用されていたが、1986年に初めて臨床用として用いられた。²⁰⁴ この装置には、身体を支える踏み板つきテーブルとテーブルを動かすモーターがあり、患者の直立傾斜角を様々に変えることができる。最も生理学的な角度は90度だと考えられるが、この角度では偽陽性（起立耐性失調歴のない患者でテスト時に耐性失調がみられる）が非常に多く現れる。そのため、通常、60度や70度など、90度よりも緩い傾斜角が用いられる。^{205,206} 患者を安静にさせた後、直立状態にする。傾斜をつけた状態で通常30-45分間ほど患者の反応を測定する。血圧と連続心電図の測定は必須である。血圧については、指のプレチスモグラフィや動脈血圧などを連続して計測するのが一般的である。その時々呼吸も測定する。末梢、胸部、中枢神経系の血流量を測定する場合もある。多数の研究機関

では、失神反応が助長され真陽性が増加する（偽陽性も増加する）薬剤負荷（多くの場合イソプレテレンール）をおこなっているが、これは生理学的根拠に欠けている。ティルトテーブル試験の主要目的は、血圧、心拍数、血流量などの血行動態変数を測定しながら起立耐性失調の症状を再現することである。ほとんどの場合、生理学的徴候の変化と関連するが、起立耐性失調の定義づけには症状が必要である。例えば、ヘッドアップティルト試験中では偽陽性失神の発生率が高い。症状が再現されず、患者が単に失神するだけであれば、陰性あるいは偽陽性と判断される。これは起立耐性失調の徴候ではない。血行動態障害の他のパターンは、常に症状がともなうようであり、慢性的機能障害の指標として信頼性がより高い。

ヘッドアップティルトにより、通常、心拍数が10-20拍/分程度やや上昇するが、収縮期血圧は低下しない（図7-1参照）。ヘッドアップティルト試験での反応が正常とは異なるものは、起立耐性失調のパターンや生理学上の種類に分類される。機能障害の慢性性/重篤度の総合評価とテスト結果とを合わせて、個々の患者の起立耐性失調の種類について何らかの結論を出す必要がある。正常パターンに加え、3種類の典型的な起立耐性失調パターンを以下で図（直立傾斜時の収縮期血圧と心拍数）に示す。

典型的単純失神（血管迷走神経性失神）

単純失神は失神の一形態である。失神は、中枢神経系への血流量の不足によって生じる姿勢制御力の喪失と自然回復をとまなう一過性の意識喪失と定義される。通常（すべてではない）、血流量の低下は血圧低下のために生じる。失神は、仰臥位や立位、そのほか多種多様な状況で起こる。その原因としては、薬剤、心臓疾患、なかでも最も一般的な不整脈疾患、機械的なポンプ不全あるいは閉塞による心血流量の

著しい低下などがある。まれではあるが、一過性脳虚血発作（軽度の脳卒中）のように、一過性の中枢神経系機能障害による場合もある。ただしそれは、痙攣様症状が失神中にみられたとしても、意識喪失が一過性ではないてんかん発作や昏睡とは異なる。²⁰⁷ 心原性失神は重篤である場合が多く、生死に関わるものとみなされるべきである。心原性失神と起立性障害に密接な関係がみられることは少ないが、関連性はあるかもしれない。心原性失神の原因には、QT延長症候群、催不整脈性右室異形成、心筋症、左室流出路閉塞、心筋梗塞、原発性肺高血圧症があり、最もよくみられるものには、心室性頻脈、徐脈型不整脈、不整脈関連症状がある。²⁰⁸ 失神を診察する際に最初にすべきは、心原性失神の可能性について診ることである。心原性失神は、先ず運動中に生じると考えられる。²⁰⁹ 運動は心筋の血液循環や心機能全体に対する最善で最も生理学的なストレス因子である。しかし、少なくとも小児や青年では運動中の失神原因の大多数は心原性ではない。CFS患者において心原性失神は一般的ではなく、さらに注目されることはないだろう。このことに関しては、優れた記述が多数ある。

失神の多くは、神経心臓性であるか原因不明かのどちらかである。しばしば、原因不明の失神は、ヘッドアップティルトテーブル試験を用いて神経心臓性失神と再分類される。²¹⁰ 神経心臓性失神は、血管および心拍数の制御不全を介した失神に対する現在の用語である。特殊な状況下（例えば運転中など）もありうるものの、命にかかわることはほとんどないが、障害となりうる。心原性失神を除くと、神経心臓性失神で心臓が主な原因を担っているとする有力な証拠はほとんどない。したがって、この用語はやや誤解を招く。神経心臓性失神の同義語には、神経性介在失神と血管迷走神経性失神がある。小児における神経心臓性失神のほとんどは、血管迷走神経性失神であると考えられる。血管迷走神経性(vasovagal)失神はThomas Lewis卿²¹¹によって提示された適切な記述的表記で、接頭辞「vaso」は血管拡張を意味し、接尾辞「vagal」は迷走神経刺激によって心拍数が低下することを意味する。血管迷走神経性失神は、垂直姿勢時で発症する場合がほとんどだが、ときどき座位でも発症することがある。そのため、起立

耐性失調の一形態であると考えられる。図7-2は血管迷走神経性失神を示している。典型的には、傾斜開始直後は血圧や意識の変化がほとんどみられず、患者は容易に耐える。しかし、差はあるが3～20分経過すると、たいていの場合、図をしっかりと見ればわかるように初期のゆっくりとしたわずかな血圧低下とそれに続く血圧と心拍数の急激な低下と関連して、吐き気、めまい、暑さ、あえぐような呼吸、発汗という起立性症状を呈するようになる。初期の血圧低下は通常の血管収縮力の低下とともに起こる。そして、血圧と心拍数が急激に低下し、不全収縮が生じうる。この低下が生じるとき、中枢神経系の活動が急に停止し、しばしば末梢神経性反応の脱抑制が起こり、強直間代性発作に似た筋肉運動を呈する。これは痙攣性失神と呼ばれている。真のてんかん発作ではないことは、既に1950年代にGastautらによって確認されており²¹²、その後1990年代になってGrubbらにより、ヘッドアップティルト法を用いても確認されている²¹³。こういったエピソードは比較的珍しく劇的である。

血管迷走神経性失神のメカニズム

この原因として最もよく知られているメカニズムは、左心室での誤伸展反射である。この反射では、静脈還流の低下により左室が満たされず、交感神経活動が亢進することで過度に左室が収縮することが発端となる。結果として、左心室と中枢神経内の孤束核を結ぶ無髄C線維を介した奇異性の反射が起こり、迷走神経性の徐脈および血管拡張が生じる。^{212,214} この治療法として、充填不足に対しては血液量の増加が有効である。一方で、陰性変力収縮剤は心筋収縮を低下させる作用がある。最近の研究では、過剰収縮性と心室伸展性低下については疑問視されている。^{212,215} また、心臓移植を受けた患者でも、依然として失神がみられる。このことは、心室受容器説では全ての単純失神を説明できないことを示唆している。そのほかの説に、エピネフリンやレニンの急上昇があるが、これは誘発補助剤としてイソプロテレノールが一般的に使用されていることから理にかなっている。^{212, 216} これらの急上昇は失神する患者に認められ、それは発現までに数分かかる。しかし、これらは血行動態異常の原因であるのか、

または失神中の血圧低下に対する反応であるのかいまだ明らかにされていない。失神患者では脳血流量が減少することも報告されており、この減少が血圧の著しい低下の前に生じているかもしれない。^{212,216}しかし、低血圧があまりみられない慢性起立耐性失調においても、同様の血流量の低下がみられている。^{212,217}そのほかにあげられているメカニズムは、セロトニン、ノルエピネフリン、ニューロペプチドY、サブスタンスPなどの中枢神経の神経伝達物質の変化である。因果関係はいまだ明らかになってはいない。まとめると、単純失神に関する構造あるいは機序は依然として正確に理解されていないといえるであろう。

自律神経障害性起立耐性失調

このグループに含まれるのは、立位姿勢を維持して3分以内に収縮期血圧が20mmHg以上持続して低下する、とアメリカ自律神経学会によって定義される真の起立性低血圧症の患者である。²⁰⁵自律神経障害の患者がこのグループに含まれる。自律神経障害は、原発性自律神経障害や多系統萎縮症などの原発性のものと、パーキンソン病や糖尿病により生じるより一般的な二次性のものからなる。また、自律神経障害は薬剤によって生じるかもしれない。小児科要因はまれで、唯一、比較的良好に知られているものとして家族性自律神経障害がある。²¹⁸急性型は、感染症や炎症性疾患時に生じる、あるいは、末梢神経疾患（ギラン・バレー症候群など）との関連があるかもしれない。循環器系自律神経機能の標準的検査（時間制限呼吸や定量バルサルバ法など）で、患者は循環器系自律神経機能障害の兆候を示す。自律神経障害の一般基準を満たす循環器系障害がCFS患者にみられるのはまれである。しかし、CFS患者の中には自律神経系の障害だけがみられる場合がある。自律神経障害の所見としては、瞳孔・胃腸・発汗の異常がある可能性がある。脳性麻痺や心的外傷などにおける神経障害は、他の神経疾患に加えて、いくつかの自律神経障害をもたらす。そういった患者の起立に対する反応は、自律神経障害の患者ではほとんどみられないような起立負荷に対する血液量の増加などの代償機構が働くという点で、真の自律神経障害患者の反応とは異なっている。

自律神経障害性起立耐性失調の測定結果を図7-3に示す。ヘッドアップティルト中は、心拍数に注目すべき変化はたいいていみられないものの血圧は下降する。低血圧に対する動脈血圧反射による心拍の適切な反応は頻脈だが、これらの疾患ではみられない。自律神経障害の患者は、仰臥位では高血圧、立位では低血圧となるなど脆弱であり、また、ポリウムのある食事の後には、血管作動性腸管ポリペプチドに起因すると考えられる過度の内臓血管拡張が生じ、意識を失うこともある。

慢性起立耐性失調と体位性頻脈症候群

体位性頻脈症候群は、遅くとも1940年から、身体に障害を引き起こす疾患であるとされており、²¹⁹成人では起立耐性失調²²⁰⁻²²⁵として診察する最も一般的な根拠である。また、小児では起立耐性失調が表面化したかたちである。患者は日常的な障害を持ち、その特徴は単純失神のものとは異なる。いくつかの例外はあるが、これらの患者では自律神経機能に関する従来の検査で異常は現れない。また、患者は職を持ち続けることや学校へ通うことが困難である場合が多い。Vanderbilt自律神経研究所によると、これは慢性起立性障害に最も一般的にみられるもので、長期にわたり起立耐性失調を持つ患者のほぼ全員にみられる症状である。²²⁶公表されているVanderbiltのデータによると、体位性頻脈症候群患者の約30%がCFSの基準を満たしている。しかし、これはえり抜きの患者群でのデータであり、病態生理の理解はまだ十分ではない。低血圧や安静時頻脈がみられる場合もあるが、体位性頻脈症候群の主な身体的所見は立位時の頻脈である。この症候群の機能上の定義には、仰臥位から立位になったときに心拍数が30拍/分以上増加する、またはヘッドアップティルト開始から10分以内に心拍数が120拍/分以上となると同時に体位性頻脈症候群の症状があることが含まれる。そのような反応を図7-4に示す。この例では、患者はヘッドアップティルト開始直後に症状を呈し、数分のうちにテーブルをもとに戻した。この患者は低血圧ではないが、頻脈の後、またはそれと同時に血圧の低下が現れることがある。低血圧は、多くの場合、各種の症状や頻脈が現れた後、またはヘッドアップティルトにより人為的な強制的起立負荷を与

え続けた場合にのみ生じる。症状の発現は感染症の後にしばしばみられ、炎症性メディエーターとの関連が考えられる。²²⁷ 初めての小児症例報告では、大多数のCFSの若者で、起立耐性失調の背後には体位性頻脈症候群の生理メカニズムがあることを示した。^{105, 228-230} 体位性頻脈症候群は12~50歳の年齢層に多くみられ、その数は明らかではないが、約80%が女性であると考えられている。不確定ではあるが、小児と青年においてみかけの患者数は増加している。²²⁹ また、疾患の特性はCFSの所見と酷似している。

この症候群の患者は下肢に著しいうっ血がみられ、しばしば肢端チアノーゼをとる。体位性頻脈症候群におけるうっ血や体液貯留に関して、静脈を支配する神経障害や交感神経刺激に対する静脈の応答障害など種々の説明がある。²²¹ そのひとつは、下肢を主に支配する自律神経の障害に注目しているもので、^{225, 231} α^1 -アドレナリン作動性の除神経性過敏が起こる、とする説である。2番目は β^1 -受容体感受性の低下²²⁶、3番目は α^1 -受容体の過感受性²²⁴、4番目は静脈収縮の変化²²⁴、そして5番目として毛細血管濾過の増大を示唆する説がある。²³² しかし、ヒトにおいては、起立時の圧反射刺激に対して α^1 -アドレナリンの制御による静脈充満が重要となるのは皮膚や内臓の血液循環だけであり、²³³⁻²³⁵ 一方、骨格筋 β^2 -受容体の関与については依然として議論の余地が残されている。²³³ α -アドレナリンの作用により静脈充満が変化する場合もあるが、これは動脈の血管作動性を通じた間接的なものである。^{233, 236} このメカニズムが重要となるのは、外因性 β -アドレナリン作動薬であるイソプロテレノールの投与中、あるいはヘッドアップティルト後の内因性エピネフリンの分泌中であると考えられる。起立性反応に対し、積極的な静脈収縮がどの程度重要なかは明らかになっていない。

最後に、血管構造や筋緊張の変化のどちらかあるいは両者が原因となり、体位性頻脈症候群で静脈容量特性が異常となりうる。先に示した炎症性疾患とは、強力な血管作動性の影響を有するサイトカイン (IL-1、IL-6、TNF) を慢性的に合成しているという点に関連している。このようなつながりは、体位性頻脈症候群と神経調節性低血圧（実際には体位性頻脈症候群）が高頻度でみられるCFSにおいてもある。^{134, 237} 最近、

Robertsonらは、患者とその双子の姉（あるいは妹）において、ノルエピネフリン貯蔵量に依存して高血圧と低血圧とを変えるノルエピネフリンの再取り込みをおこなう輸送タンパク質の異常遺伝子を単離している。²³⁷ この遺伝子は、ひとつの家系で確認されているのみであるが、この結果は、先天性の血管異常には異なった病因が存在し、結果として、体位性頻脈と起立耐性失調の症状には共通したメカニズムがあることを明らかにしている。

体位性頻脈症候群を持つCFS患者の血液貯留は、起立中に生じる動脈の血管収縮の異常によって生じ、静脈充満の増大と微小血管濾過が促進され、毛細血管からの漏出が生じるとの仮説を予備的データ²³⁰ が提示している。この障害は、中枢神経系の障害、節後神経障害、局所的な血管収縮メカニズム異常によるものと考えられる。血液は末梢に再分配され、再分配は起立中に増加し、微小血管濾過の増加と就下性水腫を引き起こす。中心部における血液量の不足は、反射性頻脈、脳血流量の減少、低血圧を引き起こす。体位性頻脈症候群は、胸部血管床の減少によって、単純失神を引き起こす危険性の高い血液循環をもたらす。これは、頻脈や不完全灌流が初めに発現し、その後低血圧や意識喪失に進展するなどの大出血や血液量減少と多くの点で類似している。

CFSと起立耐性失調

起立耐性失調はCFSにあてはまるとする発表・報告が多くみられるが、それはせいぜい混乱させるようなものにすぎない。これは、種々の起立耐性失調の臨床的な異形が近年認識されるようになってきたこと、起立耐性失調の根底には多様な病態生理があることが新たにわかってきたこと、また学名が変化し続けていることなどに起因している。

CFSの症状は慢性起立耐性失調の症状とほぼ合致し、起立耐性失調はCFSの症候学的な一因であることが研究によって示されている。最近の研究結果では、CFS患者での所見は、少なくともある程度、血圧と心拍の調節障害による、という仮説が支持されている。つまり、起立耐性失調に関連させられている。Roweら^{134, 238} による初期の研究では、ヘッドアップティルトにより、成人CFS患者22人の内21人で「神経調節

性低血圧」が生じた。この結果をもとに、研究者はCFSには自律神経系の障害があることを提示してきている。^{39,237,239-241} またより以前のRoweらの研究では、起立時にしばしば低血圧をともなった頻脈を呈する青年のCFS患者で、若干異なる結果が報告されている。²³⁸

そのほかの研究室でのCFSにおける起立耐性失調の発生率にはさらに大きなばらつきがある。その主な原因は起立耐性失調の診断基準にある。例えば、Roweは低血圧の有無によりCFSにおける起立性低血圧を判断しているが、それは多少厳密な定義であり、起立性低血圧症の基準を満たすであろう患者の多くを検討しない結果となっている。

CFSにおける起立耐性失調の診断

多くの場合、起立耐性失調の診断は診断や治療の参考となる典型的症状の経過によりおこなわれる。起立耐性失調の診断には、そういった症状が慢性的に生じている必要がある。失神がみられる場合もあるが、異常に長い時間起立姿勢をとらなければ、体位性頻脈症候群をともなうCFS症例では失神はまれである。急性の症状は、そのほかの疾患のものの可能性があり、それらは除外されなければならない。安静時の頻脈、蒼白、先端チアノーゼ、四肢の斑点などは重要な手がかりとなるが、身体検査は無効であることが多い。慢性洞頻脈の有無は重要であるが、不整脈、カテコールアミンを分泌する腫瘍、甲状腺機能亢進症などのそのほかの病因を除外する必要がある。診断には起立試験が有効である。起立試験においては、血圧と心拍数を毎分記録し、起立中に患者が動かないように注意する。また、四肢を観察するのに適した服装でなければならない。症状にともなう心拍数の大きな増加は体位性頻脈症候群である。また、収縮期血圧は一定であるにもかかわらず、脈圧が低下することが多い。つまり拡張期血圧が高く心拍出量が著しく減少していることを示している。

CFSにおける血管迷走神経性失神と起立耐性失調の治療

明確なメカニズムなしには、明確な治療法はない。さらに、単純失神をほとんど起こさない患者は、自らを傷つけず、痙攣性失神を起こさ

ないが、回避戦術のトレーニングの他に、特定の治療を必要としないであろう。失神患者、体位性頻脈症候群患者、自律神経障害の患者、そしてCFS患者でも同様に、有効な一般的対処法や手段がいくつかある。

最も単純なのは横たわることである。また、足を組む、腰を曲げる、しゃがむ、そして他の身体的対処方も効果的であろう。水分と塩分の摂取量を増やすことは、起立性障害における初期の胸郭の血液量減少を改善するのに常に効果的である。就寝中、ベッドの頭部をすこし上げておくことは、一晩中水分を保持する効果があり、早朝の意識朦朧を低減させる。下半身の運動、特に等尺性運動は、筋肉ポンプの強化や下肢の静脈緊張の改善などによって本質的効果がある。弾力性のある長靴下が有効な場合もあるが、小児と成人共に受け入れられないことがしばしばある。また、起立性トレーニングのひとつとして、立位静止状態を徐々に長くしていく訓練を勧める研究者もいる。²²⁵

薬理療法に関しては、おそらくは、 β -1受容体および中枢によって制御されるエピネフリンやレニンの放出を鈍らせることで、 β -1遮断薬が、あるタイプの失神に対して有効な場合がある。 β -1遮断剤は、交感神経の代償機構が最大限に働いていると考えられる体位性頻脈症候群に対しては、通常、効果がない。CFSに対する有効性については近年疑問視されているが、現在では、すべての起立耐性失調に対する緩和療法として、フルドロコルチゾン（フロリネフ）を0.1-0.4mg/dayの範囲で投与することが主流となっている。その主な作用機構は、いくらかのカリウムの浪費を代償に、ナトリウムと水分を保つことを介する。さらに、フルドコルチゾンは α -受容体の感受性を高め、血管が拡張するのを防止する効果があるかもしれない。フルドコルチゾンには、あったとしてもわずかなが、コルチコステロイド副作用がある。新しい直接型 α -1作動薬のミドドリンプロアマチンを5-15mg/回、4時間間をおいて1日3回投与することが、多様な起立耐性失調患者の多くに有効性がみられている。この薬剤は、ノルエピネフリンと関連する血管収縮能力の低下の治療に有効である。その他の治療法としては、 α -2アドレナリン作用薬であるクロニジンとヨヒンビンがあり、特定の患者群に用いられている。ま

れにジソピラミドが用いられているが、対照研究では有効性が認められていない。²²⁸

選択的セロトニン再吸収阻害薬は、様々な起立性障害に効果がみられることから、近年、用いられている薬剤である。この薬剤は中枢神経レベルで低血圧反応を防ぐようである。また、Grubbらによる一連の比較試験では、セルトラリンとフルオキセチンの有効性が示されている。^{242,243} これらの研究は、入念な精神医学的スクリーニングによって大うつ病を除外した。この結果は個人の経験から裏付けが得られ、選択的セロトニン再吸収阻害剤が種々の起立耐性失調に対する有効な治療としてとどまっている。しかし、ある特定の障害にどの薬剤が有効であるかは明らかになっていない。薬理療法は一時的な緩和療法であると引き続き考えておくべきであろう。

慢性起立耐性失調に対する効果的で特異的な治療法は、特定の、または複数の病因が明ら

かになってはじめて構築される。臨床的に体位性頻脈症候群との診断があっても、依然としてCFSは様々な病因を持つ幅広い疾患であり、共通する臨床所見は多岐にわたる。

結論

病態生理学および症候学的に、CFS患者では起立耐性失調が重要な役割を担っているのは明らかである。最近の研究においては、血流や血圧の調節障害がみられるさまざまな疾患を含むよう起立性障害の範囲が広がられている。CFSにともなう体位性頻脈症候群の症状は、種々の治療法により改善できるものであると考えられる。

翻訳：永江、佐藤、Co-Cure-Japan

医学監修：東郷史治、労働安全衛生総合研究所

図7-1 ヘッドアップティルト試験での正常血圧変化パターン

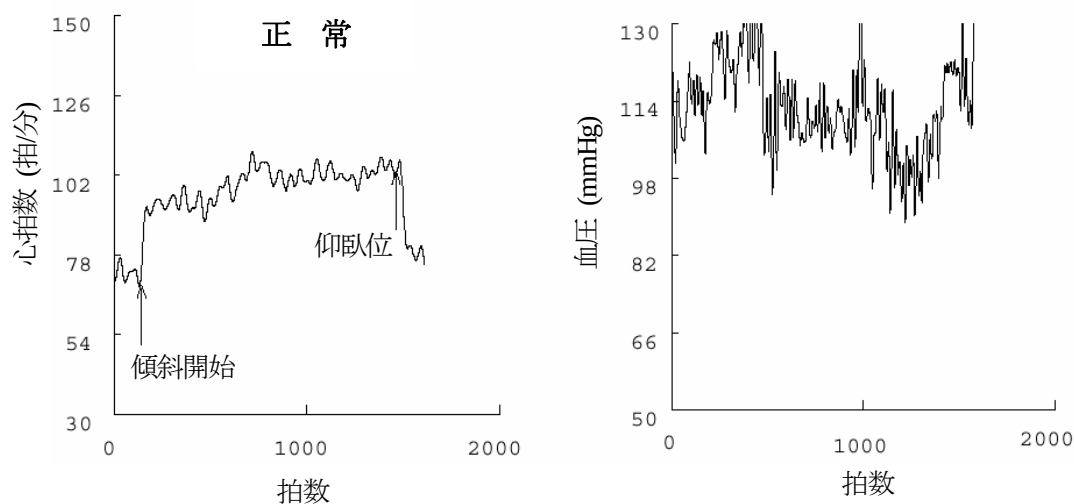


図7-2 ヘッドアップティルト試験での血管迷走神経性血圧変化パターン

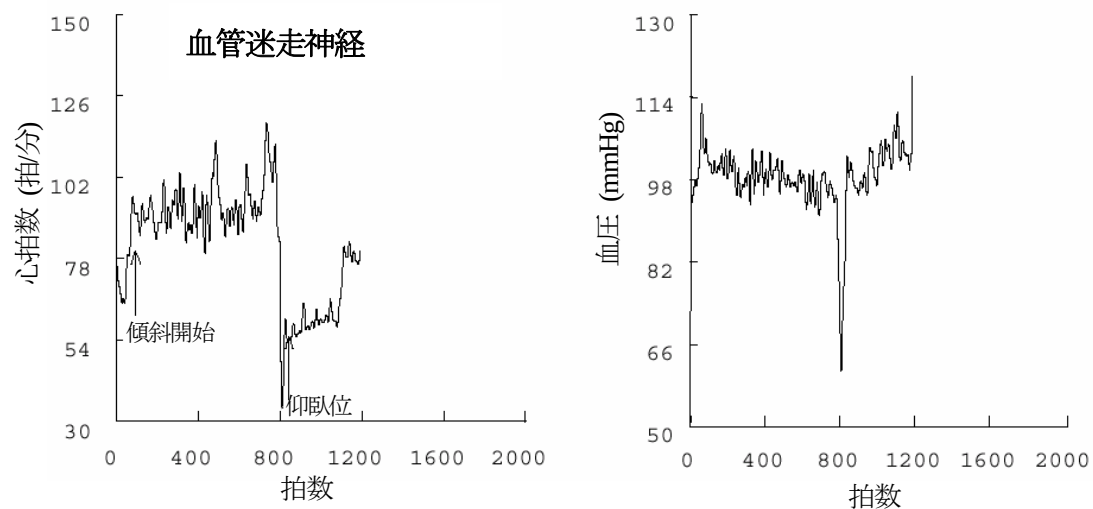


図7-3 ヘッドアップティルト試験での自律神経障害性起立耐性失調血圧変化パターン

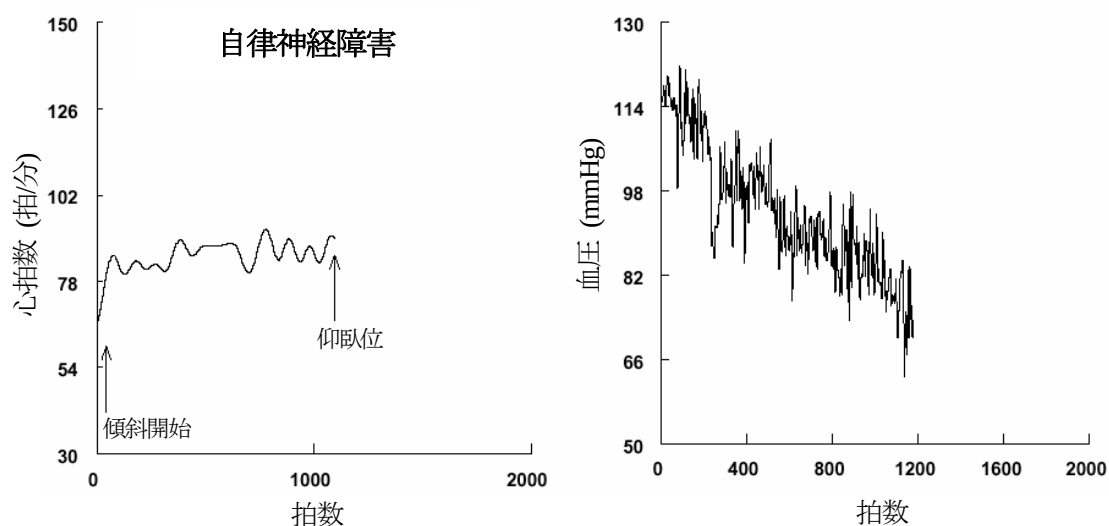
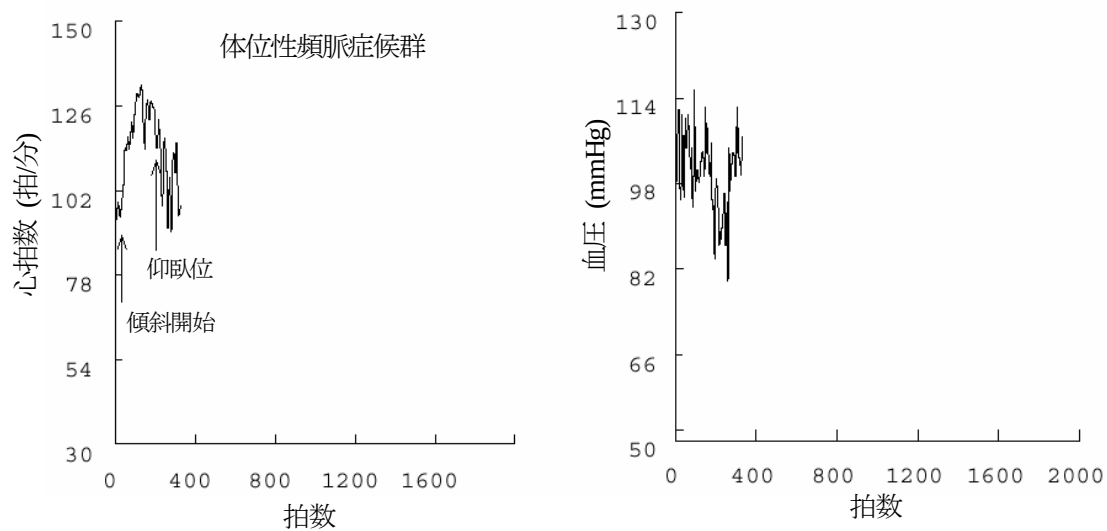


図7-4 ヘッドアップティルト試験での体位性頻脈症候群血圧変化パターン



第8章 CFSにおける疼痛

Alan Lichtbroun, MD

CFS、FMS、多種化学物質過敏症（MCSS）は、その原因、病態生理、自然経過、適切な医学的管理法がほとんど明らかになっていない臨床上の症候群である。病名は異なっているが、これらの疾患は、これまでの知見から類似疾患であることが示唆されている。ある主要な研究では、適切な理学的検査を行うと、慢性疲労症候群患者の70%がFMSの基準を満たしていた。²⁴⁴

CFSとFMSは別々の疾患であるというよりも、患者群全体をみると、痛みと疲労に関して連続した疾患であると考えられる。²⁴⁵ しかし、個々のFMSとCFSという臨床上の症候群の概念は、疫学研究、治療研究において有用である。²⁴⁶ 最近のアメリカにおける研究によると、FMSの有病率は、総人口の2%であった。²⁴⁶ それは年齢とともに増加し、60～80歳の女性では7%となる。また、全患者の80～90%は女性であった。

本章では、FMSとCFSにおける疼痛の概念と、これらの疾患における疼痛の病態生理学的差異に関して考察する。中枢性疼痛のメカニズムについての概念は、今日大いに進歩している。先ず、FMSにおいて疼痛を増幅している因子について述べ、そこからCFSにおける疼痛の原因について考察する。

FMSの症候学

現在のFMSの概念は、1970年代中頃のSmytheとModofskyの研究を基礎とするものである。²⁴⁷ 彼らは、対照群よりも患者に疼痛が多くみられる特定の解剖学的部位、すなわち圧痛点を示した。また、FMS患者には第4段階の睡眠障害がみられること、第4段階の睡眠を実験的に妨げることによってFMSと同様の筋肉痛が生じることを報告した。圧痛点の診断上の利便性は、1980年代に異なる研究者によっておこなわれた一連の研究によって証

明されている。

アメリカリウマチ協会1990年FMS分類基準が、北米多施設基準作成委員会において決定された。²⁴⁸ 293人のFMS患者群と265人の患者対照群を被験者として、専門家による盲検試験がおこなわれた。対照群の年齢と性別は、患者群と一致させた。対象群は、すべてFMSと混同しやすいリウマチ患者とした。腰の上下左右と体の中心軸に沿った広範囲の疼痛の分布と、18ヶ所の圧痛点のうち11ヶ所以上に痛みを感じると定義した結果、88.4%に感受性、81.1%に特異性がみられた。

CFSとFMSの間には、筋肉痛、睡眠障害、認識能力の低下、神経内分泌免疫系の画像研究による異常など、数多くの共通した症状がある。また、相違点もみられているがそれはわずかである。

病態生理学

痛みが感覚であるとする、侵害受容はそのプロセスである。この侵害受容経路は次の3要素から成る。それらは、刺激発生の身体部位、信号を化学的に処理する脊髄、送られてきた信号から刺激を受けた部位とその強度を判断する脳である。FMSでは、侵害受容機構が活性化され、脊髄において疼痛が化学的に増幅されている。これは中枢性感作として知られている。

通常、末梢組織からの刺激は、無髄A-δ線維とC線維によって脊髄に伝達されるが、中枢性感作においては、大径有髄線維が侵害受容経路となる場合がある。これらのニューロンは脊髄ニューロンと接しており、A-δ線維やC線維に比べ、信号の伝達速度が速い。通常、これらの神経線維は、固有感覚や触覚の信号を伝えている。中枢性感作においては、これらの神経線維が受けた刺激が弱いものであっても、脊髄や脳は、それを痛みの信号で

あると判断してしまう。次に、サブスタンスPや神経成長因子がこの信号変換の調節に果たす役割について述べる。

遠心性の神経電気信号が脊髄後角に到達すると、化学的に変換される。この変換された電気信号を伝達するものには、様々な化学物質がある。その一つがサブスタンスPである。サブスタンスPは強力な血管作動性ペプチドで、痛覚や温度覚にも関与していると思われる。サブスタンスPのC末端ペプチドや、その他グルタミン酸、アスパラギン酸プロスタグランジン、神経成長因子などの興奮性アミノ酸は、サブスタンスPを含むニューロンの成長を刺激する。その他の関連する神経化学物質は、侵害受容経路を阻害する働きを持っている。例えば、脳幹の縫線核に由来するセロトニン、脊髄後角領域に放出され、サブスタンスPの放出を阻害するため、侵害受容経路のダウンレギュレーションが生じる。

求心性の疼痛信号の強度が決定すると、脊髄神経ニューロンが活性化される。信号は、その後脊髄視床路で元の刺激とは反対側に交差し、脳幹から視床へ到達する。ここで、信号は脳大帯皮質あるいは大帯回、そして感覚運動野に至る。

他の複雑な生理学的プロセスと同様に、侵害受容機能に障害が起こることがある。異痛症は侵害受容障害の一つで、通常は痛みを感じないような刺激によって痛みが引き起こされるものである。FMS患者では、解剖学的に圧痛点と呼ばれる場所では、 $4\text{kg}/\text{cm}^2$ 以下の圧力で痛みを感じるが、健康な人では、同じ程度の刺激を与えても痛みとはならない。侵害受容が著しくあるいは慢性的に増幅されると、神経回路網や様々なレベルでの伝導率が半永久的に変化するため、異痛症を引き起こすと考えられる。この半永久的なプロセスは、ニューロプラスティシティ（神経可塑性）として知られている。

現在までにアメリカおよびスカンジナビアで行われた4つの異なる調査によると、FMS患者の脳脊髄液（CSF）では、健康人と比べてサブスタンスPの濃度が著しく高い。^{244,249} FMS患者におけるCSF中の平均サブスタンス

Pレベルは、通常より2～3倍高い。サブスタンスPレベルが上がると、痛覚が増大あるいは亢進する。医師がこういった情報を用いて、FMSの検査としてCSF中のサブスタンスPレベルを測定すれば、検査の感度は84%、特異性は100%となるであろう。²⁵⁰

脊髄のC線維およびA-β神経終末が、ちょうど木の根が延びるかのように発芽および成長を始め、神経がお互いを認識し侵害受容を引き起こす部分では、末梢神経の再配置にくわえて、脊髄および脳内に痛覚の増幅システムも存在し、興奮性の閾値にも影響を与えると考えられる。これには脊髄のn-Methyl-D-aspartate(NMDA)受容体が重要な役割を担っていることが知られている。既に述べたように、アスパラギン酸やグリシンなどの興奮性アミノ酸は、NMDA系を活性化し、ダイノルフィンAのレベルを上昇させる。最近のノルウェーからの報告によると、FMS患者では、ダイノルフィンも上昇していることが示されている。⁹⁴

最近の研究から、脊髄に終末をもつこれらA-β線維やC線維の周りを満たす神経成長因子（CNGF）濃度が上昇することによって、太い有髄線維（A-β線維）がサブスタンスPの中で発芽・再生し、C線維が生成されるということがわかっている。

FMS患者では、健康人コントロール群に比べてCSF中の神経成長因子の濃度もまた4倍も上昇する。⁹⁴この研究で驚くべきことには、この4倍というのが、一次性FMS患者にしかみられなかったことである。二次的な症状（慢性関節リウマチなどの炎症疾患、変形性関節症や腰痛などの疼痛疾患に対する二次的なもの）が認められる患者では、脊髄液中のNGF濃度が有意に上昇することはなかった。したがって、脊髄液のNGF濃度が上昇することは、一次性FMSに特有のものであると思われる。

FMS患者の脊髄液中のサブスタンスP濃度は著しく上昇するが、一次性、二次性、局所性の疼痛障害をもつどの患者群においても、サブスタンスP濃度は上昇しており、有意差は認められなかった。これらの患者において

は、実際の炎症部位あるいは組織損傷部位で末梢性に働くNGFによって、サブスタンスPの濃度が増加する傾向がある。マウスの脊髄液中にNGFを注射すると痛覚感受性が増大することがわかっているため、Larsenは感覚線維（脊髄）をBathingしても痛覚感受性が上がり、サブスタンスPの貯蔵量が増加するのではないかと述べている。

いずれにせよ、セロトニンなど抗侵害受容性の神経伝達物質による調節がうまく行かないことが、FMS患者においてサブスタンスPレベルが高い原因となっていると少なくとも考えられる。必須アミノ酸のトリプトファンは、不可逆的にヒドロキシトリプトファンへと変換され、さらにセロトニンとなる。その後、セロトニンは代謝を受けて5ヒドロキシインドール酢酸（5HIAA）となるが、FMS患者の場合この物質もまた脊髄液中における濃度が低いことがわかった。^{19,251}

血小板は、末梢血におけるセロトニンの主な供給源である。FMS患者と健常なコントロール群におけるセロトニンおよび血小板の濃度を比較した研究においては、FMS患者の血小板中のセロトニン濃度が有意に低かった。FMS患者の血小板セロトニンは、疼痛閾値の平均値と相関性があった。FMS患者の尿サンプルの24時間分析では、5 HIAAの排泄が、コントロール群より少ないことがわかった（これはCFS患者やFMS以外の患者にはあてはまらない）。

FMSが、男性より女性に多くみられるというのはよく知られている。通常、健常女性は健常男性と比較して、脳内で合成されるセロトニンが約7分の1しかないというのは興味深い点である。この歳こそ、女性が慢性疼痛症候群を発症する危険性が高い理由を説明するものかもしれない。健常な男女における血中トリプトファンレベルを低下させる実験では、セロトニンの生成が男性で7分の1、女性では42分の1まで低下した。²⁵²

FMSにおける精神的苦痛

多くの証拠が示しているように、心理的苦痛というのはFMSにおいて経験する痛みや全

ての病的状態の中核をなすものである。^{253,254} 完全に合意が得られているわけではないが、心理的苦痛の増加はFMSの一般的特徴である。心理的苦痛は、FMSのみならず慢性関節リュウマチにおいても、痛みを感じる圧痛点数と非常によい相関がある。実際、痛みを感じる圧痛点数は、苦痛のレベルに対してほぼ比例関係を示している。Wolfが示しているとおり、「FMSの診断の有無に関わらず、圧痛点数のカウントは、苦痛における赤沈のような役割を果たしている」。²⁵⁰ 高度な不安や苦痛は、痛みが消失するという確信がもてないことや心的外傷歴を持つことと合せて、急性の疼痛が慢性化するかどうかを予測する指標となる。

FMSの診断を受けた患者は、心理的苦痛のレベルによって異なるグループに分けることができる。その範囲は、重傷度によって「適応者」つまり臨床上順調な患者から、高度な機能障害のある患者、つまり治療に対する反応が非常に弱い患者にわたる。²⁵⁵ 上述した、痛みと心理的苦痛の関係は、ストレスマネジメントプログラムをおこなうことで、自立、適応、うつ、痛みなどの度合に改善が見られることから理解できる。心理的苦痛は、CFS患者、特にFMSを発症しているサブグループにも認められる。ストレスの原因には様々なものがあるが、CFSの場合は、疲労、そして予後の不確かさ（患者によってはより重要となる）の両者がストレスの原因になっている。

筋の異常と機械的要因

線維筋痛症患者の僧帽筋は、ATP、ADP、クレアチンリン酸、潜在的エネルギー含有量が有意に少なく、AMPとクレアチンが健常者より多かった。²⁵ しかし、健常者を運動レベルと活動量でマッチさせると、筋構造や代謝に有意差はみられなかった。我々は、時に認められる筋肉の異常は、筋肉を動かさないことや痛みに続発するものであると考えている。しかし、Laneらによる最近の研究においては、従来のFMSとは対照的に、105名のCFS患者における筋線維の特徴および運動後の乳酸反応について調べている。²⁵⁷

レーザー・ドップラー血流測定法および赤外線温度計による皮膚温度測定法を用いて行われた最近の研究から、FMS患者では圧痛点上の皮膚に血管収縮が起こっていることが分かった。これは、FMSでは圧痛点上の皮膚において局所的な低酸素状態が起っており、ミトコンドリアにおける酸化リン酸化によるATP合成が低下しているという説を支持するものである。²⁵⁸

最近の研究から、FMS患者では成長ホルモン産生が30%減少しており、特に早朝に顕著であることがわかっており、これは、第IVステージの睡眠に異常があるためかもしれない。副腎皮質ホルモン放出ホルモン（CRH）は、成長ホルモンに対する拮抗作用を示すソマトスタチンの放出を促進する。成長ホルモンレベルが低下すると、DHEAも減少する。これらが減少することによって筋肉の同化作用も障害をこうむることとなり、線維筋痛症患者の筋肉は障害を受けやすくなる。

P-31磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）により測定を行った最近の報告から、FMS患者の筋肉には顕著な代謝異常が起っていることがわかった。²⁵⁹ スペクトロスコピーカメラは、ATP、クレアチンリン酸（PCr）、無機リン酸（Pi）を測定するために大腿四頭筋の上に直接設置した。

FM患者の筋肉におけるATPおよびPCrの絶対値は、安静時および25% MVで運動時の健常コントロール群と比較して、有意に少なかった（15%）。これらの知見はむしろ生検による測定結果とよく一致するものであり、前脛骨筋における非圧痛点あるいは健常なコントロールの筋肉と比較して、FM患者の僧帽筋における圧痛点では、ATPが17%、PCrが21%減少していた。²⁶⁰ ビジュアル・アナログ・スケール（VAS）により評価すると、患者の筋肉におけるATPおよびPCrレベルの低下は、筋力低下あるいは疼痛といった臨床所見とは逆の相関を示していた。⁴⁰ FM患者では赤血球中のATP減少が認められており、ATPの減少は、これまで考えられていた以上に広く全身的に起っているのではないかと思われる。

診断

CFS患者とFMS患者は、ともにコルチゾールレベルとCRHレベルが低い。²⁶¹ また、FMS患者はインシュリン様成長因子1（IGF-1）と成長ホルモンの濃度が低い。^{262,263} CFSにおいては、これらのマーカーの測定結果に整合性はみられていない。また、FMS患者は、血清中セロトニン²⁶⁴や脳脊髄液中セロトニン代謝物のレベルが低い。CFS患者では、血漿中セロトニン代謝物レベルが高い。^{251,254} FMSは、脳脊髄液中の痛みを促進する因子（神経成長因子、サブスタンスP）レベルが高いことも特徴であるが、CFS患者ではこれらの因子についてまだ評価が行われていない。

MRIによる脳構造の研究によると、CFS患者は健常者と比べて皮質下白質病変が多いことにより特徴づけられる。FMS患者におけるMRIによる脳構造の研究は、報告されていない。SPECTやPETを用いた安静時の局所脳血流量の検査から）、CFS患者とFMS患者で異なる結果が得られている。一般に、CFS患者における測定結果は、一貫性がみられない場合が多いが、脳幹の血流低下がみられるとする2件の報告がある。最近のイギリスの研究によると、健常者対照群と比較してCFS患者では、視床の血流量が増加していることがわかった。²⁶⁶ 同じ研究グループによる2件の論文では、それとは対照的に、安静時のFMS患者において、視床および尾状核の血流低下がみられたと報告している。²⁶⁷

また、同グループによる予備試験の結果では、健常者では痛みを伴う圧刺激が右半身に加えられると、対側の体性感覚皮質、視床、前部帯状皮質における血流量が有意に増加することを示している。^{39,268} しかし、FMS患者とFMSの基準を満たしていないCFS患者では、両側の体性感覚皮質、帯状皮質で血流が増加する。²⁶⁴ これらの知見は、FMSおよびCFSとも感覚情報の処理過程が変化したことが特徴であるということを示唆している。

一方、神経内分泌系の研究から、FMSでは、脊髄のNMDA受容体の過剰興奮性が脳への上行性知覚を増加させ、痛みを増幅することが示唆されている。CFS患者は、通常、筋骨

格系の痛みを訴えるが、FMSの診断基準を満たしていない患者では、体の各部位に圧刺激を与えても感覚異常を示すことはない。FMS患者は、CFS患者よりも疼痛閾値が低い。^{249, 269} また、ランダムに負荷した刺激の強弱を識別する能力も、CFS患者群や対照群より高い。

FMSと慢性疲労患者のHead-up tilt試験を比較した最近の報告では、両者に有意な差がみられることから、FMSとCFSではホメオスタシス反応が異なっている可能性が指摘されている。^{269, 270} 最後に、両疾患では免疫変調調節が重要となっている。CFSでは、TH2応答が亢進していると思われる。FMS患者とは異なり、CFS患者では活性化されたヘルパーT細胞によるTH1サイトカインの産生は少ないが、IL-5やTH2サイトカイン（特定の細胞を刺激し抗体を産生する）を多く生産する。FMS疼痛が生じると、サブスタンスPは、IL-8やIL-6など、そのほかのサイトカインを刺激すると思われる。IL-8は筋原性の疼痛、IL-6は痛覚過敏を引き起こす。したがって、これらは、CFS患者で認められるFMSの疼痛症候群において、何らかの役割を担っているという仮説が考えられる。²⁵⁴

こういった背景から、両疾患には大きな差があるが、CFS患者の多くがFMSを併発していることがわかる。異痛症における痛覚経路の概念は、両疾患における疼痛の理解と治療に大変重要である。

臨床検査

圧痛点の評価は、痛覚計や圧痛計、圧力計など、単位面積あたりの負荷を正確に測定できる測定装置を用いて、また触診によって行うが、これが診断上有用であることについては、客観的な報告がなされている。対照試験においてはそういった機具が有効であるが、通常、臨床においては触診で十分である。また、この9組の圧痛点が全てを網羅しているというわけではないが、代表的なものである。

検査では患者の健康状態は良好であり、明

白な全身疾患や関節の異常はみられないが、汎発性（広範な）の筋肉の深部痛を訴えている場合が多い。そのほか、よくみられる検査所見として、筋肉の“痙攣”や索状硬結（瘤と呼んでいる患者もいる）、また、Skin roll tenderness、皮膚描記症、寒さに曝された脚部に多く現れる皮膚の紫斑などの皮膚過敏があげられる。この紫斑は、網状皮斑とされることもあるが、より正確には大理石様皮膚であると考えられる。通常、これらの臨床所見は、FMSを併発していないCFS患者にはみられない。CFSとは対照的に、FMS患者では、FMSがSLEなどの疾患の一部でない限り、アデノパシーや発熱がみられることはない（狼瘡や他の自己免疫疾患は、その特有の症状によって鑑別することができる。つまり、関節の熱感と腫れといった関節炎、胸膜炎、腎炎、より特異的なのは抗DNA抗体陽性や低補体で、これらはCFSやFMSには全く認められない）。

CFSにおいても、関節炎や関節痛がみられることがある。しかし、一般に関節の熱感や腫れは伴わない。関節痛が継続する症例は多いが、間欠的に寛解/憎悪を繰り返す場合が一般的である。

治療法

非医学的治療法

非医学的療法は、FMSの治療に広く用いられているにもかかわらず、対照試験がほとんどおこなわれていない（表8-1参照）。対照試験がおこなわれている数少ない治療法としては、Cranial electrotherapy、Cardiovascular fitness training（CFT）、²⁷¹ バイオフィードバック、²⁷² 催眠療法、²⁷³ 認知行動療法があげられる。²⁷⁴ 線維筋痛症患者42人に、CFTまたは柔軟体操を無作為に割り当て20週間のプログラムをおこなった。その結果、CFTをおこなった患者の83%で、エアロバイク運動による体力の向上がみられた。また、CFT群では、圧痛点の疼痛閾値、患者と医師による総合評価において、有意に改善した。しかし、疼痛の強さや睡眠障害に関しては両群間で有意差は認められなかった。

FMSにおけるCFTの効果には、筋血流量や

CNSに起因する痛覚の改善など広範なメカニズムが関わっていると考えられ、内因性オピオイドの活性化との関連も考えられる。また、強い運動は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）とコルチゾールの分泌を増やし、鎮痛作用を促進すると考えられる。

EMGバイオフィードバックトレーニングに関しては、線維筋痛症患者12人に、EMGバイオフィードバックまたはプラセボバイオフィードバックを無作為に割り当て、対照試験をおこなった例が一報だけ発表されている。

²⁷³ それによると、EMGバイオフィードバック群において、疼痛、朝のこわばり、圧痛点に関して有意な改善がみられている。また、難治性FMS患者40人においては、理学療法よりも催眠療法が効果的であった。催眠療法をおこなった患者群では、圧痛点を除く、疼痛、疲労、睡眠、総合評価に関してより良い結果が得られている。²⁷⁴ Goldenbergは、注意深い瞑想によるリラクゼーションプログラムが、FMSに有効であるとしている。その他、まだあまり研究されていない非医学的治療法として、経皮的電気神経刺激（TENS）、鍼治療、レーザー治療、圧痛点注射などがある。最近では、Cranial electrotherapyと呼ばれる新しい療法が、FMS治療法の一つとして提案されている。²⁷⁵ この療法の二重盲検法試験がおこなわれており、生活の質（QOL）や睡眠の改善、不安の軽減に関して、100%相当の効果がみられている。また、疼痛緩和に対しても、それほど劇的ではないが、効果がみられている。

FMS症状の軽減に電気鍼が有効であるとする最近の研究があり、70名の患者群と偽鍼治療群のランダム化比較試験の結果、電気鍼治療により痛覚閾値や疼痛の程度（Visual analog scaleによる）、睡眠の質の改善効果がみられている。²⁷⁶

医学的治療法

FMSやCFSでは組織の炎症が起こっているという証拠は得られていないが、これまでに抗炎症剤が多く用いられ、対照試験もおこなわれてきた。⁶⁰ しかし、臨床試験において、治療量のNaproxen（Naprosyn）とIbuprofen

（Motrin, Advil, Nuprin）、および20mg/dayのPrednisoneを投与してもプラセボに対する有意差が認められなかった。非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）は、中枢神経系（CNS）に作用する薬剤との併用により相乗効果を表すこともあるが、その効果は通常の鎮痛剤と同程度である。¹⁴⁰ 抗炎症剤は、FMSの症状よりもむしろ、関節痛と筋肉痛を伴う慢性疲労に対する投与が有効である（表8-2参照）。

対照的に、ある種のCNS活性を有する薬剤（特に三環系薬剤、Amitriptyline、Cyclobenzaprine）において、プラセボより有効性が認められている。試験で用いられたAmitriptylineの投与量は、25-50mgの範囲で、通常、就寝時に単回の投与が試みられている。¹³⁹ ある報告によると、Amitriptylineの投与により、プラセボまたはNaproxenと比較して、疼痛、睡眠、疲労、患者および医師による全体評価、用手による圧痛点スコアの顕著な改善がみられている。また、Cyclobenzaprine10 - 40mgの分割投与によっても、疼痛、疲労、睡眠、圧痛点スコアに改善がみられている。²⁷⁷ 三環系薬剤により、臨床上有意味な効果が認められたのは患者の25-45%のみであり、その効果はいずれ頭打ちとなる可能性がある。

その他、Venlafaxine（Effexor）¹⁶³、Alprazolam（Xanax）²⁷⁹、Temazepam（Restoril）¹⁶⁸、Fluoxetine（Prozac）²⁸⁰、5-hydroxytryptophan²⁸¹などの三環系抗うつ剤および各クラスのCNS活性薬剤、Carisoprodol（Soma）²⁸²、Acetaminophen（Paracetamol）¹⁶⁹などの鎮痛剤は、予備研究において多少の効果がみられている。

Bennettは、FMSおよび低IGF-1の女性患者50名を対象に、遺伝子組み換えヒト成長ホルモン治療の効果について評価した。²⁵⁸ 無作為化二重盲検プラセボ対照試験がおこなわれ、FMSであり低IGF-1を示す女性患者に対して9ヶ月間成長ホルモンを毎日投与した結果、全症状および圧痛点数の改善がみられている。同様に、Bennettは、成長ホルモン放出因子（アミノ酸）、オルニチン、グルタミン、アルギニンに対しても検討し、数名の患者で劇的な効果が得られた（未発表）。

Clonazepam（Klonopin）などの

Benzodiazepine (就寝前に0.5-1mg) の投与は、睡眠の改善や筋肉の弛緩の効果があり、また、レストレスレッグ症候群に有効である。精神測定検査においても、抑うつおよび不安状態のスコアが有意に改善した。機能症状に対してはTropisetron治療を長期間おこなうことにより改善がみられた。ドーパミンの多い患者や血漿中5-HT濃度の低い患者は、治療に対する反応が良好である傾向があった。^{283, 284}

Adenosyl methionineは、脳内の多くのメチル化反応におけるメチル基供与体であり、抗うつ作用を持つ。プラセボ治療では、有意な改善はみられていない。患者11名にVenlafaxine (Effexor)を8週間投与したオープントライアルでは、55%の患者に50%以上のFMS症状の緩和がみられている。生涯にわたる精神的疾患（特にうつ病と不安症）を持つ場合には、Venlafaxineの有効性が期待できる。¹⁶³

上述のように、侵害刺激により活性化されたC線維は、アスパラギン酸等のアミノ酸の放出を促し、これによってNMDA受容体が活性化され、疼痛信号を発生させる。非競合的NMDA受容体拮抗薬である麻酔薬Ketamineは、Lidocaineやオピエート（アヘン誘導体）よりも、FMSの疼痛を軽減する効果が高い。

Tramadol (Ultram)は、脊髄におけるノルエピネフリンとセロトニンの抑制効果を持つ弱オピオイド鎮痛薬で、下行性疼痛抑制系を強化する働きを持つ。最近の多機関共同研究により、Tramadolが安全性と有効性において非常に優れていることが示されている。²⁸⁵ この研究では、患者の約90%においてFMSの疼痛に対するTramadolの有効性がみられている。

最後に、まれな例であるが、一部の患者ではより強い鎮痛剤が必要となる場合もある。慎重な患者選択が必要だが、FMS患者に対して麻薬の投与も考えられる。²⁸⁶ しかし、この点に関しては、まだ議論がなされている。筆者は、麻薬を使用する場合には、患者がその使用とその後の経過観察に同意すること明示した麻薬使用承諾書を作成することを条件と

し、依存性の危険を低減するため、長時間作用型の麻酔を使用している。また、医師は、薬物依存性や耐性、偽常習性（薬物探索行動の一つ。疼痛は十分に緩和しているが、疼痛の緩和のために薬物を探し続ける。中毒と誤認される場合が多い。）を理解しておく必要がある。

長期にわたって行われたFMSの研究は少数であるが、FMSによる持続痛や機能上の著しい影響が示されている。39名の患者について3年間継続して追跡調査を行った結果、患者の80%以上がFMSに対する薬物療法を続けているが、67%が悪化ないし変化がないと答え、中等度から重度の疼痛がある上、この3年間症状に大きな変化もなかった。^{287, 288} 改善をもたらした因子は、被験者の年齢層が低いこと、調査開始時の総合スコアと疼痛スコアが低いことである。これら被験者の大部分について8年後に行った最近の追跡調査によると、すべての患者にFMSの症状がみられているが、65%が診断を受けた時点に比べてよくなっていると答えている。

結言

FMSにおける低い疼痛閾値、関節痛、筋肉痛などの症状群は、CFS患者にも共通している。慢性疲労症候群とFMSは、疼痛症状の点において重複している場合が多く、FMSにおける異痛症、中枢性疼痛過程、侵害受容器障害などの概念が、CFSの疼痛に対しても適用できるであろう。FMSにおける典型的な圧痛点と異なり、FMSでは疼痛閾値が低いなどの違いはあるものの、大多数のCFS患者において関節痛や筋肉痛がみられる。両疾患の症状の緩和には、非薬理的、薬理療法的な多角的アプローチが有効である。

翻訳：浅野、佐藤、阿部、岡田、Co-Cure-Japan
医学監修：小倉 丘（医療法人 高梁整形外科医院、整形外科医）

表8-1 CFSの疼痛に対する非医学的治療法

対照試験により効果が示されている治療法

- ・心血管系フィットネストレーニング
- ・アクアセラピー
- ・EMGバイオフィードバック
- ・電気鍼
- ・Cranial electrotherapy stimulation
- ・催眠療法
- ・認知行動療法

一般試験により効果事例が示されている治療法

- ・経皮的神経刺激
- ・局所注射
- ・学際的治療

・Resonance biofeedback

・霊気

・フェルデンクライス法

・神経筋疎通療法

太極拳

ヨガ

Myofascial release technique

頭蓋仙骨療法

アレキサンダーテクニック

Strain counter strain therapy

一般試験により効果が認められなかった治療法

- ・超音波治療

表 8-2 筋骨格系疼痛を訴える CFS 患者の治療に使われた事のある薬物

分類	薬の名称	副作用
抗痙攣剤	ガバペンチン(Neurontin) クロナゼパム(Klonopin)	眠気、めまい、運動失調
抗うつ剤	三環系抗うつ剤: アミトリプチリン(Elavil) ¹ デシプラミン(Norpramin) ドクサピン(Adapin, Sinequan) ノルトリプチリン(Pamelor)	傾眠、めまい、口の渇き、便秘
	SSRIs: フルオキセチン(Prozac) ¹ パロキセチン(Paxil) ¹ Nefazodone (Serzone) ¹ Sertraline (Zoloft) ¹	吐き気、頭痛、不眠
	その他: トラゾドン(Desyrel)	傾眠、口の渇き、めまい、頭のふらつき
	ベンラファクシン(Effexor) ¹	吐き気、めまい、眠気、不眠
中枢作用性交感神経作動剤	Tizanidine HCL (Zanaflex)	口の渇き、眠気、不眠
ホルモン剤	Somatotropin (Nutropin, Serostim)	頭痛、筋肉痛または筋力低下、軽い高血糖の症状
	成長ホルモン ¹	がん細胞の成長を促進する可能性あり
	成長ホルモン誘発剤(アミノ酸)	がん細胞の成長を促進する可能性あり
	オキシトシン	乳汁分泌、短期間の顔面紅潮やひりひりする痛み

	デヒドロエピアンドロステロン	にきび、生理不順
軽い中枢神経興奮剤	メチルフェニデート(Ritalin) mogafinil (Provigil)	緊張感、不眠
モノアミン酸化酵素阻害剤	フェネルジン(Nardil)	めまい、頭痛、傾眠
筋弛緩剤	カリソプロドール(Soma) ¹	傾眠、めまい、眩暈
	シクロベンザプリン (Flexaril) ¹	傾眠、口の渇き、めまい
	メタキサロン(Skelaxin)	吐き気、嘔吐、胃腸障害
	メトカルバモール(Robaxin)	頭のふらつき、めまい、傾眠
	オルフェナドリン(Norflex)	口の渇き、頻脈、動悸
非麻薬性鎮痛剤	トラマドール(Ultram) ¹	めまい、傾眠、頭痛
非ステロイド抗炎症剤	ナプロキセン(Aleve, Naprosyn ²)	めまい、頭痛、吐き気、鼓腸、 下痢、便秘、胃腸障害と胃痛
	シクロオキシゲナーゼ 2 阻害 薬: celecoxib (Celebrex)	鼓腸、下痢、めまい、頭痛、 胃腸障害と胃痛
	rofecoxib (Vioxx) ²	めまい、軽い倦怠感、脱力、 下痢、胃腸障害と胃痛

分類	薬の名称	副作用
オピオイド	コデイン モルヒネ (MS Contin) オキシコドン (Oxycontin)	中毒性、鎮静作用、意識混濁、 吐き気、嘔吐、食欲不振
オピオイドと結合オピオイド	オキシコドンとアセトアミノ フェン(Percocet) オキシコドンとアスピリン (Percodan) アセトアミノフェン(Tylenol #3 & #4)	中毒性、めまい、傾眠、吐き 気、嘔吐
オピオイド作動剤/拮抗剤	ナルブフィン(Nubain)	中毒性、めまい、傾眠、意識 混濁
オピオイド増量剤/抗嘔吐剤	ヒドロキシジン(Vistaril)	めまい、傾眠、眠気、意識混 濁
一般市販薬剤	アセトアミノフェン(Tylenol, Anacin-3, Panadol, Phenaphen, Valadol)	頭のふらつき
	アスピリン	胸焼け、消化不良、耳鳴り
	イブプロフェン (Advil, Motrin, Nuprin)	めまい、頭痛、吐き気、鼓腸、 下痢
	SAMe ¹	なし
	5HTP	なし
	リンゴ酸 ¹	なし
	マグネシウム ¹	下痢、吐き気
解毒剤 (疑わしい)	guaifenesin	粘液の増加、痛みの増加
5 HT 3 レセプター拮抗剤	tropisetron (アメリカでの試験 的使用)	不詳
麻酔剤	リドカイン	非経口投薬のときに心不整脈
サブスタンス P 拮抗剤	カプサイシン ¹	体が熱く感じる、接触により 目の焼けるような感じ
NMDA レセプター拮抗剤	Ketamine デキストロメトルファン	中毒性

1 プラセボ対照試験で効果が見られている

2 有効であるといわれている

第9章 CFS における女性の健康

Rosemary Underhill, MB, BS, MRCOG(UK)

Jeffrey P. Levine, MD, MPH

Lorraine T. Steefel, RN, MA, MSN

女性におけるCFSの罹患率は、男性の2倍である。²⁸⁹ そして、CFS患者においてもまた、さまざまな婦人科疾患がみられているが、CFSと婦人科疾患（月経前症候群（PMS）や更年期障害など）には共通した症状があるため、診断上の混乱が生じている。また、これらの婦人科疾患は、多くの女性患者において、CFSの症状を悪化させる原因ともなっている。研究報告は少ないが、多くの婦人科疾患の罹患率は、女性のCFS患者ではより高い値を示している。通常、これらの疾患は、生殖ホルモン量の異常、免疫障害、疼痛を伴う。また、いくつかの疾患は、CFSに先立って発症している場合がある。^{290,291} CFSにおいては、その本格的な症状が現れるよりも前に、内分泌系や免疫系の変化が現れる場合が多いことが知られている。

CFS における婦人科疾患

女性のCFS患者における婦人科疾患は、適切な診断がなされるべきであり、単にCFSの症候学の一部であると決めてかかるべきではない。原則として、婦人科疾患の既往歴は、すべて聴取されなければならない。そして、乳房や腹部の検査、骨盤臓器の検査が必要である。後者に対しては、特殊研究機関による、適切な培養や細胞診が必要である。また、何らかの異常がみられた場合には、さらなる検査が必要である。正確な診断をおこなうため、より詳細な評価が必要である場合には、CFS患者をよく理解する産婦人科医への紹介が有効であろう。本章では、一般の女性よりも女性CFS患者に高頻度でみられる、いくつかの特異症状や関連する諸問題について説明し、その概略や適切な治療法について述べる。

低エストロゲン状態、更年期、骨粗しょう症

更年期のCFS患者の多くは、希発月経、生理

不順、月経間出血、まれに無月経を経験している。これらの症状はCFSの発病に先行しうるが、無排卵期や希発排卵期によくみられ、また、エストロゲンの低下に伴う症状でもある。また、希発月経にともない、多毛が生じることがある。被験者数は少ないが、更年期の近い女性CFS患者群では、卵胞刺激ホルモン(FSH)レベルは正常だが、約25%で卵巣ホルモン（エストラジオール）レベルが低下しているとの報告がある。²⁹² つまり、この疾患はFSHレベルが正常であることから、FSHレベルが上昇する更年期の状態とは区別できる。また、女性CFS患者群には慢性的にエストロゲンが低下しているサブグループがあることも報告されている。²⁹² エストロゲンの低下により、疲労、頭痛、めまい、集中力低下、不眠、うつ、不安などの多くの中枢神経系の症状が現れるが、これらの症状は、CFSの症状と重複している場合がある。

更年期には、重く不規則な生理、希発月経、無月経などが生じる。FSHレベルは上昇し、血管運動の不安定が生じ、寝汗、頻繁なほてい、顔の火照りなどの原因となる。これらすべての症状は、生殖ホルモンの変化がCFS、またはその両方が原因となっている可能性がある。両者の相違点の1つとして、エストロゲンレベルの低下なら膣内乾燥が一般的であるが、CFSが原因である場合には、これらはほとんどみられない。また、多くの女性CFS患者は、更年期にCFS症状の悪化を経験している。

より若い更年期前の女性においては、低エストロゲン状態は、血中エストラジオールレベルの測定（低値）とFSHレベル測定（増加していない）により確認できる。40歳～50歳で更年期前後の女性の場合は、FSHレベルが変動することがあるため、連続した検査が有用である。50歳以上の女性では、更年期である場合が多く、血中FSHは特徴的に上昇している。

更年期の近い女性CFS患者に対して、月経間隔を正常にするためだけの治療をおこなう必要はないが、エストロゲンレベルが低い場合には、ホルモン補充療法により、併存しているCNS症状が大きく改善する場合がある。ただしこれはCFS症状自体に対する治療ではない。臨床試験ではないが、エストラジオールパッチおよび周期的にプロゲステロン治療によるホルモン治療により、エストロゲンレベルの低いCFS患者の80%に症状の改善がみられたとの報告がある。²⁹² また、ホルモン補充治療は、更年期の患者に対しても有用である。たとえば、寝汗で一晩に何度も目覚めることがなくなるなど、CFSにともなう不眠症が大きく改善される。

低エストロゲン状態が数年続いていたと考えられる女性CFS患者においては、特に、骨粗しょう症の危険が高い。骨粗しょう症が重くなると、身長低下や骨折の原因となる。症例数は少ないが、エストロゲンレベルが低く更年期に近い女性CFS患者7人中5人に骨密度の低下がみられたとの報告がある。²⁹² CFS患者におけるその他の骨粗しょう症の原因には、運動にともないCFS症状が悪化する運動不耐性、虚弱体質や羞明により日光が出ているときに外出できないことによるビタミンD不足があげられる。カルシウムの吸収には、ビタミンDが必要とされる。また、CFSによくみられる乳糖不耐性のために牛乳を避けている場合には、カルシウム摂取量も低いと考えられる。骨粗しょう症の診断は、骨密度の測定により確定される。

ホルモン補充療法、カルシウム、マグネシウム、ビタミンDなどの栄養補給、可能であれば体重負荷エクササイズなどが、骨粗しょう症の予防と治療に有効である。症状が重い場合には、骨粗しょう症の予防/治療効果が認められている薬剤があり、骨折の危険性を低減させることができる。しかし、ホルモン補充療法（HRT）を除いて、CFS患者に対する骨粗しょう症の潜在的影響に関する研究はおこなわれていない。

月経前症候群

月経前症候群（PMS）は、女性一般に広くみられているが、CFS患者ではより発症率が高く、50%を超えている。²⁹⁰ PMSは、CFSを発病する前に現れる場合もあるが、一般女性対照群と

比較して発症率は低い。²⁹⁰ PMSの症状は、月経周期中黄体期に始まり、その後1〜2日で急速に快方に向かう。最もよくみられる症状としては、気分のむら、神経過敏、抑うつ、頭痛、不眠症、炭水化物を欲しがる、胸部の痛み、圧痛、体液滞留、腹部膨満感などがあげられる。また、この期間に、2ポンドかそれ以上の体重増加が生じることがある。これらに加えて、女性CFS患者においては、月経前にCFSの症状が悪化する場合が多くみられている。

PMSの原因に関しては、まだ議論されている部分もあるが、通常、排卵サイクルと関連して生じることから、ホルモンの影響を受けていると考えられている。ゴナドトロピン放出ホルモン作用薬の投与をおこなった女性被験者群において、排卵が止まり、エストラジオールレベルが低下することで、PMSの症状が軽減されたという報告がある。²⁹³ 最近のいくつかの研究から、この症状は、脳のセロトニン活性の低下と関連していることが明らかになっている。²⁹⁴ PMSに対しては、さまざまな治療法が知られているが、未だに、十分な効果が報告されている例はほとんどみられない。いくつかのプラセボ対照試験がおこなわれており、Fluoxetine (Prozac)などの選択的セロトニン系抗うつ剤（SSRI）20 mgを毎日投与、または月経期間内の14日〜28日間投与が有効であり、最大で患者の90%にPMS症状の軽減がみられている。²⁹⁵ しかし、CFS患者を対象とした研究はおこなわれていない。治療による副作用は、時間と共に改善する傾向がみられている。これまでに報告されているその他の治療法（プロゲステゲン、エストロゲン、ビタミンB6、月見草オイル）による結果は、プラセボ効果の域を出ていない。²⁹⁶

子宮内膜症

子宮内膜症は、最大で女性CFS患者の20%にみられたという報告がある。また、それはCFSの発症前に生じる場合もある。²⁹⁰ 自覚症状はなく、不妊症など他の疾患の外科手術中に見つかることもある。月経困難症は、最もよくみられる症状であり、症状が大変重くなる場合もある。また、生理開始前に痛みが生じる場合もある。性交疼痛症、断続的骨盤痛、膀胱や腸と関連し

た痛みが生じる。子宮内膜症は、しばしば不妊症を合併する。

子宮内膜症では、子宮の内側を覆う子宮内膜細胞が骨盤腔においてもみられているが、腹腔への広がりには少ない。これら以外の場所にみられることはまれである。この症状は、卵管に沿って子宮内膜組織片が逆流することが原因と考えられている。これは、正常月経中の多くの女性に生じている現象であり、ほとんどの女性には子宮内膜症の兆候はみられない。こういった子宮内膜細胞は、通常、免疫系のスカベンジャー細胞により処理されているが、CFSなどの免疫異常を持つ女性では、スカベンジャー細胞が疲弊している可能性がある。また、生理のたびに、異所性の子宮内膜細胞が剥がれ落ち、その結果、局所的な出血が生じ、痛み、炎症、当該部位の癒着が生じると考えられる。

身体所見に異常はみられないが、卵巣内の癒着化や嚢胞性肥大により、子宮壁の肥厚や子宮運動の低下が生じていることがある。超音波検査により、肥大した嚢胞性卵巣を確認することができる。これらの症状が重い場合には、確定診断と他の疾患除外をおこなう唯一の方法として、腹腔鏡検査法と生検がある。時には、子宮内膜症による疼痛状態をすべて呈しているにもかかわらず、腹腔鏡検査において何の異常も認められないことがあるが、そういった場合には、CFSは多くの異なった疼痛症状群により特徴づけられる疾患であることから、診断を見直す必要がある。

現在、子宮内膜症の治療には、非ステロイド性消炎剤 (NSAIDs)、経口避妊薬 (OCP)、プロゲステロン作用薬などの鎮痛薬が用いられている。その他には、Danocrine (Danazol)、GnRH作用薬、Leuprolide acetate (Lupron)などの、免疫調整効果を持つ抗エストロゲン薬がある。これらの薬剤にはすべて副作用があり、CFS患者が耐えられない場合があるため、その治療にあたっては患者にあらかじめ注意点を説明しなければならない。また、不妊において、治療しないよりも、軽度の子宮内膜症に対するホルモン治療をおこなった方がよいという根拠はない。子宮内膜症を持つ女性が妊娠した場合、出産後に大きく快方に向かうことが多い。ホルモン治療をおこなっても子宮内膜症による深刻な痛みが改善されない場合には、最期の選択肢とし

て、外科手術も考えられるが、いかなる手術も、事前にCFSによる痛みと子宮内膜症による痛みを区別しておくことが大変重要である。さもないと外科手術をしても痛みが取れなであろう。

排尿障害

CFS患者の20%が排尿障害を持っている。²⁹⁰一部のCFS患者は、排尿痛、頻尿と尿意切迫を昼夜にわたり訴えている。尿培養の結果から細菌感染が明らかになった場合には、抗生物質による治療が可能である。しかし、注意深い検査をおこなっても、細菌が見つからない場合も多い。そういった場合には、泌尿器科医や婦人科泌尿器科医へ患者を紹介して、さらに検査する必要がある。間質性膀胱炎、排尿筋不安定、尿道症候群、子宮内膜症が原因かもしれないからである。間質性膀胱炎は、なんらかの免疫系の異常と関連していると考えられている。非公式の調査によると、間質性膀胱炎患者の13.8%にCFSがみられている。²⁹⁷

膣疾患

CFS患者の29%がおりものを訴えている。²⁹⁸おりものには、多くの原因が知られている。膣の刺激症状にともなう濃いクリーム状のおりものは、カンジダアルビカンズによる膣感染症であると考えられる。このイースト菌は、多くの無症状の女性の膣内にもみられるものであるが、症状を呈するほどの過繁殖は、免疫系の異常を持つ患者に生じる傾向があるが、抗生物質の投与を繰り返している患者、妊婦、糖尿病の患者においてより顕著にみられている。一部の医師や患者の中には、女性CFS患者の多くが慢性的なイースト菌の複数感染に苦しんでおり、それがCFSの症状を悪化させていると考えているが、この理論は証明されていない。確かに、イーストに対する口腔塗擦培養結果が陽性となるのは、一般的ではない。しかし、膣カンジタ症の再発や持続感染が、女性CFS患者に多いかどうかに関しては意見が分かれている。おりものに関する診断をおこなうためには、おりもの検査がおこなわれるべきである。

培養検査で確認されていれば、いくつか有効な膣抗真菌剤が使用できる。通常、短期の治療で十分であるが、イーストの除菌に時間がかか

る場合には、治療を2週間まで延長する必要がある。膣イースト感染症は、通常、局所に限局しているので、局所治療のみがおこなわれる。しかし、再発を繰り返すようであれば、消化器系からの再感染経路を疑う必要がある。

性的機能不全

CFS患者の最大20%に性的機能不全がみられている。性欲減退が一般的な原因であるが、性交疼痛症もみられている。性欲低下は、生殖ホルモンレベルの低下、または、CFSに顕著である深刻な疲労、倦怠感、疼痛と関連していると考えられる。性交疼痛症は、エストロゲンレベルの低下による膣乾燥、または子宮内膜症、会陰部痛といった骨盤局部の疾患が原因であると考えられる。低エストロゲン症に対しては、膣エストロゲンクリームの局部への塗布やホルモン補充療法の内服が有効である。これらの性的問題により、患者とその配偶者には深刻な緊張が生じることになる。夫婦関係を保つために、カウンセリングが必要な場合もある。そして、問題の原因を理解し、それに適応する方法を探す必要がある。

乳汁漏出

CFS患者では、女性対照群と比べて、妊娠と無関係の乳汁漏出がより一般的にみられるとの報告がある。また、CFSに先立って生じている場合もある。²⁹⁰ 血清プロラクチンレベルを調べ、増加している場合、特に患者が頭痛や目の異常を訴えている場合には、トルコ鞍部のMRI検査をおこなわなければならない。発症率が高いという報告はないが、特に漏出が片方のみである場合や他の原因が考えられない場合には、各種の検査やマンモグラフィーをおこない乳癌を除外しなければならない。そのためには、専門医への紹介が必要である。

子宮筋腫と卵巣嚢腫

卵巣嚢腫の病歴（多嚢胞性卵巣、子宮筋腫を含む）は、CFS患者によくみられるものである。これらの症状もまた、CFSの発病前に現れる場合があり、一般女性対照群よりも高い発病率を示している。²⁹⁰ 卵巣癌の発病率に関しては、CFS患者で増加しているという報告はない。しかし、いずれかの疾患の外科手術が考慮される

場合には、産婦人科医への紹介が有益である。

骨盤内炎症性疾患

過去にさかのぼる研究によると、骨盤内炎症性疾患や性感染症の病歴は、CFS発病前の女性によくみられるものである。²⁹⁰ これまでに特定の病原菌の有無に関する研究はおこなわれていない。骨盤内炎症性疾患は、骨盤内の感染症よりも、子宮内膜症に起因している場合がある。または、骨盤痛を訴えるCFS患者の一部は、子宮筋腫や卵巣嚢腫によりその症状が現れたとも考えられる。

月経困難症

一般女性では約15%ですが、CFS患者では少なくとも30%が月経困難症に罹患しているといわれている。²⁹⁹ 重い月経困難症だけが現れる場合もあるが、一般女性と比べてCFS患者では、複数の婦人科疾患の症状の1つとして現れる場合が多い。そういった婦人科疾患には、子宮内膜症、子宮筋腫、骨盤内炎症性疾患、卵巣嚢腫などがあり、すべて、月経が重くなる傾向がある。集団検診などで骨盤内腫瘤など何らかの異常が見つかった場合には、詳細な婦人科検査をおこなう必要がある。軽い月経困難症の場合には、アスピリンやアセトアミノフェン（Tylenol）などの鎮痛薬が有効であるが、イブプロフェンなどのNSAIDSがより効果的である場合もある。深刻な痛みに対しては、OCPなどの周期的ホルモン治療による排卵の抑制が効果的である。

子宮摘出

対照群に比べ CFS 患者では、子宮摘出をしている場合が有意に多くみられている。²⁹¹ CFS 患者において子宮摘出が多くみられる理由は明らかになっていないが、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣嚢腫の患者数が多い点との関連が考えられる。

CFS 患者の婦人科外科手術

女性CFS患者の外科手術には、一般女性ではほとんどみられないさまざまな問題がともなっている。CFS患者に対して、硬膜外麻酔や全身麻酔に投与する麻酔剤、または鎮痛剤を投与する場合には、一般女性に対する体重当たりの

投与量よりも、極少量にする必要がある。³⁰⁰ また、CFS患者は、起立不耐症を持っていることがある。多くの麻酔剤は血管拡張を引き起こすため、³⁰¹ こういった患者に対しては、血液量と血圧が保たれていることを確認していなければならない。全身麻酔剤は、CFSの症状を悪化させる恐れがあり、それはCFS患者の麻酔からの回復の遅れとも関連していると考えられる。³⁰⁰ また、全身麻酔が必要な場合には、肝細胞毒性ガスの危険を避けなければならない。

300

CFS と妊娠

CFS は出産適齢期の女性が罹患しやすい。患者によっては、妊娠前のカウンセリングをおこなっている医療関係者に、妊娠の危険性についての質問をすることもあるだろう。しかし、厳密な研究はほとんどみられないため、医療関係者がアドバイスをおこなう際には、主に過去の事例に基づいた説明が必要である。

妊娠前カウンセリング

CFSの症状群の重さは患者によって大きく異なるため、子どもを作るかどうかは、自分の環境や他のCFS患者の妊娠の情報を考慮して、自分自身で決断しなければならない。父親は、母親が健康な家族に比べて、母親と子供に関して間違いなくより多くの事柄を引き受けなければならないため、夫婦の意見が一致していなければならない。以下に妊娠を考えている夫婦がよく話し合わなければならない点について示した。

- 子供へのCFS伝播の可能性
- CFS の妊娠への影響
- 妊娠、陣痛、出産、産褥に及ぼす CFS の影響
- CFS と母乳育児
- 育児への対処方法

子供への CFS 伝播の可能性

CFSを持つほとんどの女性は、正常で健康な子供を出産している。また、CFSを持つほとんどの子供たちの両親は、共に健康である。しかし、発症率は明らかではないが、母親と子供が共にCFSを持つ場合がある。双生児の調査によると、二卵性双生児に比べ、一卵性双生児では

共にCFSを発病する確率が3倍になることが示されており、遺伝子は、確かにCFSの発病率に影響を及ぼしていると考えられる。³⁰² 子供がCFS発病する場合には、通常、少年期後半から成年期である。幼年期におけるCFSの発症に関する研究は、まだおこなわれていない。

妊娠がCFSに及ぼす影響

女性CFS患者の多くは、妊娠中、特に第一期後に、症状の改善がみられているが、変化がみられない場合や悪化する場合もある。どの程度の患者に回復がみられているかについては、様々な意見がある。出産直後は、症状が引き続き良い場合もあれば再発する場合もあるが、出産後の数週間以内にほとんどの母親の症状が妊娠前の状態に戻っている。妊娠中の回復はホルモンの影響によるものであると考えられる。しかし、たとえ症状が軽くなったとしても、CFSを持つ母親は、健康な母親よりも妊娠中により多くの休息が必要である。

CFS が妊娠に及ぼす影響

CFS患者の多くは、症状を軽減するためにさまざまな市販薬/処方薬を服用している。葉酸などのビタミン剤は、妊娠前や妊娠中に有効であることが知られている。葉酸は神経管欠損の発症率を減らすことが示されており、妊娠前には一日用量の葉酸を摂取するように患者に勧めるべきである。しかし、薬剤によっては、特に妊娠の初期段階において、胎児の成長に悪影響を与えるものがある。また、ほとんどの漢方薬については、その胎児へ及ぼす影響が明らかになっていない。したがって、患者は、危険をとまなう治療を妊娠前に中止すべきかどうか、患者と医師は話し合う必要がある。また、治療の中断によってCFSの症状が悪化した場合に、患者が耐えられるかどうかについても、話し合わなければならない。CFSの初期の段階では、妊娠を勧めることはできない。³⁰³ 妊娠時期が症状の重篤な時期と重なると、診断が不確かになることがあり、また、この疾患の原因と考えられる病原体が活発に増殖を始める可能性も考えられる。HHV-6などの病原体のウイルス複製活動が確認されている患者は、専門家と妊娠の危険性についてよく話し合う必要がある。

不妊症は、一般夫婦の約10%から20%にみら

れている。CFS患者の多くは、子宮内膜症などの不妊症を生じうる問題や性欲減退などの性機能障害を抱えているため、不妊症の確率はより高いと考えられる。³⁰³

妊娠初期の3ヶ月間に流産が起こる割合は、一般の妊婦では10%から20%であるが、女性CFS患者群では高くなる（27%）との報告がある。³⁰⁴ したがって、妊娠しても流産してしまう挫折感を乗り越えなければならないこともある。

妊娠初期に最もよくみられる症状として、早朝嘔吐があるが、通常、妊娠第一期後には改善する。女性CFS患者では、この症状がより重くなり、一日中続く場合や妊娠後期にまで続く場合がある。²⁹⁹ また、この極端な例である妊娠悪阻も、一般女性に比べ多くみられている。コルチコステロイドの適量服用³⁰⁵により妊娠悪阻が完全に寛解することが示されていることから、CFSにおけるHPA系の障害²⁶と関連していると考えられる。早朝嘔吐に対しては、安静と Promethazine hydrochloride(Phenergan) や Ondansetron hydrochloride(Zofran)などの薬剤が有効である。また、新鮮な生姜やシーバンドを手首に巻くなどの補完療法も有効である。

CFSを持つ母親では、出産前の胎児の成長の遅れが、一般女性に比べより高頻度でみられるといういくつかの事例報告がある。³⁰⁶ その場合、新生児は未熟児であることが多い。

未熟児出産率は明らかになっていない。同様に、その他の妊娠合併症がCFSを持つ女性に多いかどうかは明らかではない。致死的胎児異常出現率については、一般の妊娠と差があるという報告はみられていない。

適切な出生前管理は、妊娠初期からおこなうべきである。胎児の月齢や出産予定日を確認するために、また胎児の心音を聞かせて両親を安心させるために、超音波検査を妊娠の初期からおこなうべきである。また、生育の遅れている胎児に対しても、注意深く超音波検査をおこなう必要がある。

出産に及ぼす CFS の影響

CFSを持つ母親は、一般女性に比べ陣痛発作中の体力消耗が早い。そういった状況を避けるために、適切な鎮痛剤の投与をおこなわなければならない。硬膜外麻酔が有効である。陣痛第

一段階で帝王切開をおこなうか、または第二段階でかんし分娩をおこなうことにより、陣痛の長期化を避け、極度に疲労する前に出産することができる。帝王切開は、陣痛が起こる前にする方がよいであろう。帝王切開には、硬膜外麻酔か全身麻酔が必要であるが、多くの女性CFS患者に対しては、陣痛中の鎮静剤、硬膜外麻酔や全身麻酔に用いる薬剤の投与量を、一般女性に比べ、ずっと少量としなければならない。³⁰⁰

CFS と産褥

CFSを持つ女性の多くは、出産により極度に疲労するため、出産後は、通常よりも長い入院期間が必要となる。しかし、出産後、早期に退院させられてしまう場合があるため、出産前からそういったことに備え、手配を整えておく必要がある。

産後うつは、CFSを持つ女性に広くみられるものであり、²⁹² 初産女性はホルモン補充療法³⁰⁷や抗うつ剤によく反応する。また、出産後は、避妊法について話し合いをおこなう必要がある。母乳育児の場合には、一部のプロゲステロン単体ピルの使用が可能であり、人工授乳であれば、経口避妊薬（OCP）が使用できる。子宮内避妊具は、骨盤内炎症性疾患を起こす感染症の危険があり、勧められない。³⁰³

CFS と母乳育児

CFSを持つ母親は、母乳育児をおこなうかどうかを決めるにあたり、いくつかの点を考慮しなければならない。CFSの病因ではないかと考えられる病原体が母乳を通して乳児に伝わり、小児期は潜伏しているが、その後に活性化するのではないかという危険性は、明らかになっていないが、理論的にはまだ可能性が残されている。したがって、母親は、医学的に一般に知られている母乳育児の利点と、まだ証明されていない出生後感染の危険性を共に考慮しなければならない。

妊娠中、多くの女性で疲労感の低減がみられるが、出産後に悪化する場合が多い。この場合には、妊娠前に効果がみられていた、CFSの治療薬が有効であろう。それらの薬剤が母乳を通し、幼児に悪影響を及ぼす可能性が考えられる場合には、人工乳保育が適当である。CFS治療薬と授乳に関する情報収集が重要である。³⁰⁸

CFSを持つ母親の多くが問題なく母乳育児をおこなっており、中には授乳期間中に症状が寛解する場合もみられている。しかし、CFSを持つ初産の母親が育児を負担に感じるなら、人工乳保育の方が楽であろう。

育児への対処

子育て中、CFSは深刻な影響を及ぼすため、両親は他の家族が直面しないような不満や困難に苦しむことになる。ほとんどの場合、子どもにより家族にもたらされた幸福は、そういった苦労をそれ以上の喜びに変えてくれるだろう。重いCFSの症状を持つ母親は、歩いたり、子どもを抱き上げたりするのが困難であるかもしれない。子供に向けることができる体力は少ないであろうから、自分の限界の範囲を超えないようにすることが必要である。多くの母親は、夫や親戚、友人からの援助の必要性を感じている。また、地域の支援団体の他の母親たちからも、育児への対処法についてのアドバイスを受けるのもよいであろう。

人工妊娠中絶

望まない妊娠であった場合、CFS患者は、人工妊娠中絶に関する情報を求めるだろう。望まない妊娠や人工妊娠中絶の問題に悩むことで、CFSの症状が悪化する場合がある。³⁰⁹しかし、CFS患者の妊娠合併症が、人工妊娠中絶を医学的正当化の理由にされることはまれである。

結言

女性CFS患者は、数多くの婦人科/産科系の問題を経験する。不妊症、流産、妊娠中の嘔吐、陣痛中の極度の疲労、出産後の抑うつなどの発症率は、一般女性よりも高い。しかし、大多数のCFSを持つ女性にとって、妊娠は複雑な問題ではないことが多い。事実、患者の中には、第

一期の後、CFS症状の改善がみられることもある。また、陣痛による極度の疲労を避けるために、外科手術による出産が必要となることがある。出産前に、母乳育児の長所と短所についてよく話し合う必要がある。通常が発症率と比較して、CFS患者の子供は、生涯を通じてCFSを発症する可能性が高くなる。多くのCFSを持つ女性にとって、育児は最大の難関である。

更年期障害やPMSなどの一般的な婦人科疾患は、CFSの症状を悪化させ、また、CFSによりそれらの疾患自身も悪化する。女性CFS患者に多くみられるその他の疾患の症状は、CFSの発病よりも前に現れることがある。それらの症状は、多くの場合、生殖ホルモンレベルの異常や免疫機能障害、疼痛をともなっている。

生殖ホルモンレベルの異常にともなう症状には、エストロゲンレベルの低下による無月経ないし希発月経サイクルがり、これらは多様な中枢神経症状や、性欲喪失、さらに後には骨粗しょう症をもたらす。また、多毛がみられることもある。プロラクチンレベルの異常は、乳汁漏出をともなっていることがある。子宮内膜症や間質性膀胱炎は、免疫システムの異常をともなっている場合がある。疼痛性疾患には、子宮内膜症、骨盤内炎症性疾患、月経困難症、排尿障害、性交疼痛症などがある。卵巣嚢腫や子宮筋腫もまた、CFS患者では発生頻度が高く、子宮摘出の既往歴を持つ場合がある。婦人科疾患を、単にCFSの症候学の一部と考えるべきではない。CFS患者においても、標準的な婦人科的検査や治療がなされるべきであり、それでこそ、患者の症状の軽減に有益な結果をもたらすであろう。

翻訳：井山、中島、Co-Cure-Japan

医学監修：小倉 丘（医療法人 高梁整形外科医院、整形外科医）

第10章 CFSにおける胃腸症状

Kenneth Rubin, MD
Kenneth Friedman, PhD

慢性疲労症候群には、FMS、胃腸（GI）障害、特に過敏性腸症候群（IBS）などの重複疾患が多くみられている。深刻なCFSの病態に加え、この患者群におけるIBSは、見落とされ、治療されていない場合が多い。

CFS患者を診ている医師は、IBSの重複が多くみられていることを念頭に置く必要がある。IBSは、腸機能の変化をとまなう、腹痛と腹部の不快感に特徴づけられる胃腸系の機能障害と定義される。患者は、たびたび腹部膨満と尿意切迫を伴う下痢や便秘、またはその両症状を繰り返すなどの経験している。我々の経験では、慢性疲労症候群患者の中には、IBSの診断基準にあてはまらない腹部愁訴を抱えている場合があり、このサブグループは、非潰瘍性消化不良と定義するのが適切であると考えられる。これらの患者は、食後の上腹部の痛み、早期の満腹感、吐き気、腹部の膨満、器質疾患によるものではないガスの滞留などの症状を訴えている。したがって、CFS患者を診る医師は、IBSとCFSの相互作用について正確な知識を持たなくてはならない。

病態生理学

多くのCFSの患者がIBSを経験している。IBSの病態生理学的メカニズムは、完全に解明されていないが、一般に、増悪因子として食事やストレスが考えられている。最近では、バクテリアの過繁殖が原因であると考えられる症例もみられている。³¹⁰ それらに加えて、腸の運動機能や感覚機能、中枢神経系の異常も大きな要因とみなされている。^{311, 312} そして、セロトニン受容体が、痛覚や胃腸の運動に対して重要な役割を担っていると考えられている。

IBSの増悪因子は明確になっていないが、炎症性腸疾患における議論と同様に、下痢や便秘の症状には、腸細胞あるいは細胞間の透過性の変化が影響を与えていると考えられる。^{313, 314}

サイトカインは、内皮細胞接着分子の調整や活性酸素代謝物の生成に関与していることから、³¹⁴ IBSの症状は、免疫機能の変調をとまなう特定のサイトカインの増量程度に左右されると考えられる。IBSの症状をとまなう小腸のバクテリア過繁殖がみられる場合には、過繁殖を可能にするような免疫システムの機能障害が考えられる。

CFSとIBSには、共通した特徴がみられている。すなわち、IBSは胃腸機能異常により特徴付けられ、その症状はセロトニン（5-HT）によって（少なくとも一部は）影響を受ける。³¹⁵ したがって、中枢神経系の5-HTレベルがCFSのメカニズムと関連しているように、IBSにおいても5-HTレベルが何らかの役割を持っていると考えられる。そして、CFSとIBSは、ともに感覚器官障害の要素を持ち、³¹⁶ 女性に多くみられる疾患であり、症状の重さと月経周期の間に関連がみられている。^{317, 318}

診断

CFS患者を診ている医師は、CFSによくみられる胃腸症状を念頭におくとともに、一見CFSのようにみえる胃腸疾患にも注意しなければならない。CFSだからといって、無関係の胃腸障害を後に発症しないわけではない。そして、医師は、特定の徴候や症状を認識しておくことが不可欠である。例えば血便、貧血、発熱、体重の減少、夜間の症状は、CSFに起因するものではない場合が多いため、放射線や内視鏡によるさらに詳しい検査をおこない、その原因と考えられる悪性腫瘍や炎症性腸症候群などを除外する必要がある。ランブル鞭毛虫症やサイクロスポラ感染症といった感染症は、過敏性腸症候群に似ているため、その確認には、糞便に含まれる卵や寄生虫を入念に分析する必要がある。最後に、特にアスピリンや非ステロイド性抗炎症薬を服用しているCFSやFMS患者に関し

ては、潰瘍と糜爛性胃炎という診断も考えられる。ヘリコバクター・ピロリによる胃の感染は、2週間から3週間の抗菌薬投与で治療可能であり、ヘリコバクター性の癌から患者を守ることができる。また、セリアック病は、CFS患者やグルテン過敏性患者から除外されなければならない。これは、抗グルテン抗体の有無によって診断ができる。

治療

CFS患者におけるIBSの治療は、確実な診断をおこない、治療できるという安心感を患者に与えることが重要である。治療法は、経験的なものが主であり、食事療法、薬理療法、IBSに関する患者教育などからなる。食事療法には、通常、カフェイン、アルコール、高脂肪食、過食などの悪化因子を除外することが含まれる。また、特に便秘の症状がある患者に対しては、繊維質の摂取量を増やす必要がある。疲労回復のためにカフェイン依存している患者の場合は、その効用と副作用を検討する必要がある。肥満は、活動の低下や食習慣や食事パターンの変化の原因となり、CFS患者にとって長期的な問題となる。

乳糖やソルビトールも、場合によっては、避ける必要がある。スプルーやグルテン過敏症を持っていても、小麦を含むすべての食品を食生活から排除する必要はない。CFS患者は、内視鏡検査、超音波検査、結腸内視鏡などの調査を受けた上で、栄養士による栄養相談を受ける必要がある（第10章参照）。

GIに対する薬剤は、CFS患者に効果的であることが多い（第10章参照）。腹痛や痙攣などの症状の緩和に効果的である薬剤の例として、

Dicyclomine、Hyoscyamine Sulfate、Clidinium Bromideがあげられる。薬理療法としては、Loperamidなどの止痢薬や、さらに症状が重い場合には、三環系抗うつ剤も考慮する必要がある。最近では、セロトニンがIBSにおいて重要な役割を持っているという知見に基づいた新しい治療法があるが、選択的5-HT₃受容体拮抗剤は、まだ市販されていない。

選択的5-HT₃受容体拮抗剤であるAlosetron hydrochloride (Lotronex)は、下痢を主症状とする女性のIBS患者において腹痛や下痢の症状を緩和するのに効果的であることが報告されている。セロトニン受容体部分作用剤であるTegaserod maleate (Zelnorm)については、便秘症状をとともなうIBS治療に対する研究がおこなわれている。残念なことに、Alosetronは、副作用が強いためにし長者ら排除されており、Tegaserodは現在臨床で使用されていないが、このクラスの薬剤は、今後IBSの治療につながる可能性がある。

結言

CFS患者には、腸の症状が非常によくみられており、それらは、過敏性腸症候群患者の症状ともよく似ている。腸の症状を持つCFS患者の一部には、癌や感染症を含む、別の診断も考えられる。これら疾患の治療は、経験的、かつ対症療法的であるが、他の臓器系に多くの障害を持つ患者の症状の軽減や生活の質の改善に非常に有効である。

翻訳：阿部、中島、Co-Cure-Japan

医学監修：小倉 丘（医療法人 高梁整形外科医院、整形外科医）

11 子供と青年における CFS

James M. Oleske, MD, MPH

Donna Paulmbo, LCSW

Jonathan Sterling, MA

Terri Lynn Evans, RN

成人と同様に、子供や青年も CFS にかかる場合がある。その症状は、重く、長期間にわたることが多いため、中退や不登校、友人関係の喪失、課外活動の制限、家族との軋轢などの原因となる。³¹⁹⁻³²¹ CFS を持つ子供や青年は、より一般的な症状として、にぶい腹痛、便秘と下痢を繰り返す、発疹、発熱、食物アレルギーを含むアトピー症状などを訴える。^{319,322-324} 子供は、言語能力や認知能力に限界があり、また発育過程であるために、神経症状の評価が困難である。また、最近では、たとえば自閉症や CFS のように、神経-免疫-内分泌系の障害と関連した複数の発育過程が続いている可能性も考えられている。個々の患者が呈する症状と同様に医師も混乱し、それは、身体所見と非診断目的の研究の関連付けができない原因ともなっている。さらに、近年まで、医師が診断の基準にできるような文献は、ほとんどみられなかったなど、多くの問題^{325,326}があったが、1988 年以降、CFS の疫学研究、経過観察、原因病理学研究が次々とおこなわれ、現在では成人の CFS の基準が作成されている。³²⁷⁻³³⁰

CACFS に関する文献は、成人の CFS に比べ大変少なく、また、発育過程、身体面、感情面の特徴は、各子供に固有であり、変化するため、子供の CFS の診断は、成人の場合よりも困難である。^{331,332} CFS の発症が子供の知能が急速に発達する時期と重なっており、CFS による長期間の認知障害は、子供に対してより広範な影響を与えることになる。また、いつも疲労を訴え、友達についてゆけない、診断の確定していない疾患を持つ子供がいる家族とその兄弟には、不満や二次性うつ病が多くみられている。多くの医師は、断片的な症状群、簡単な身体検査、限られたラボ検査

の結果から、患者の診断をおこなっている。そして、それらの検査による診断結果は、たとえば、うつ病、心身症、仮病、登校恐怖症とされる場合が多い。そして、多くの患者とその家族が訴える不満は、葛藤、混乱、正確な診断と治療であり、治療のためには医療費を惜しまないことが多い。

子供および青年における CFS の病原論

CACFS 患者は、通常 8 歳以上の場合が多く、そのほとんどが思春期の開始時期にあっている。青年期の患者には、成人の患者と類似した徴候や症状を示す傾向がみられる。また、CACFS 患者の家族に CFS 患者がいる割合が 15%に上ることから、遺伝的要因も考えられる。^{333,334} 小児科医は、疲労を主症状とする数多くの先天性/後天性の疾患/症候群を識別しなくてはならない。そして、疲労を主症状とする疾患の多くは、既知の医学的/心理学的障害に対する標準的評価手法により診断がおこなわれることになる。そういった疾患として、胞嚢性線維症、炎症性腸疾患、アトピー疾患、複雑発作やその他の神経系疾患、若年型糖尿病などがあげられる。6 ヶ月以上続く原因不明の疲労を訴える青年期の患者は、成人の CFS 診断基準を満たすが、CACFS 患者では、ウイルス感染症、免疫機能障害、持続的な炎症性反応といった、複合的かつ複雑な CFS の症状群の原因となりうる疾患を伴っている場合が多くみられている。³³⁵⁻³³⁸

ヒト DNA ヘルペスウイルス群は、生涯にわたって感染し、潜伏活性化を繰り返す場合があり、CFS の発症につながる感染性の原因の 1 つであると考えられている。また、年長児または青年におけるエプスタインバーウイルス(EBV)による急性伝染性単球増加症(IM)

の複雑化など、長期化した疲労性疾患と成人の CFS が類似していることから、初期の段階では EBV が CFS の病因ではないかと考えられていた。CFS 患者は EBV 血清に対して特徴的な反応を示すという初期の研究結果は、この仮定を裏付けるものであったが、その後、より多くの成人 CFS 患者を対象とした追研究がおこなわれ、この特有の血清反応を矛盾なく再現することはできなかった。また、慢性疲労と関連した他のウイルス性疾患には、サイトメガロウイルス(CMV)、ヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)、Parvovirus B-19 があり、CFS 患者の一部には、潜伏感染している複数のウイルス間の相互作用や、それによる異常な免疫反応を示す場合があることが知られている。³³⁹⁻³⁴⁵

成人の CFS 患者と同様に、CACFS 患者も臓器系障害が病因である可能性がある。姿勢の変化や起立による障害、めまいの症状を訴える CACFS 患者に対しては、起立不耐性の可能性を考慮しなければならない。思春期の初期に問題となる肥満や成長障害を持つ子供に対しては、甲状腺機能低下症、糖尿病、性ホルモン障害などの内分泌系異常を考慮する必要がある。³⁴⁶⁻³⁴⁸

CFS 患者の診断

慢性疲労を訴える子供や青年に対して、医師は以下の点を考慮しなければならない。(1) これまでの経過についての問診を十分におこなう(最低 30 分)。また、初診の診察の前に、過去のカルテを可能な限り収集しておく。(2) CFS 患者の多くは、同時に複数の医師、専門家にかかっている。(3) 初診においては、CFS が疑われる症状群の原因が他の疾患であるか、鑑別診断を中心におこなう。そして、疾患の除外にあたっては、これまでの経過を十分に把握し、慎重な身体検査をおこなったうえで、各種の検査をおこなう必要がある。

臨床評価

CFS の診断基準を満たす成人と IM や感染後疲労症候群と診断された年長児や青年との間にはいくつかの類似点がみられている。CFS と感染後疲労症候群は、著しい疲労をもたらし、6 ヶ月以上の長期にわたり持続し、

種々の症状を伴う。年長児の場合には、急性の IM にかかると、滲出性扁桃炎、リンパ腺腫脹、肝脾腫大症、脳炎、心臓炎、皮膚炎、溶血性貧血、血小板減少、黄疸、発熱、疲労など 1 つまたは複数の兆候や症状がみられる。EBV の急性ウイルス感染はよく知られているが、年長児や青年においては、急性 EBV 単球症により重篤な症状を呈すること、それらが長期にわたる場合があることについては、まだあまり知られていない。青年期の患者は、急性 IM の発症から 2 年間にわたって、咽頭炎、頸部リンパ節腫脹、疲労の周期的な再発がみられる場合があり、またこれら症状群(特に疲労)が長期化(3-5 年)する場合もある。しかし、一般に、感染後疲労を訴える年長児や青年のほとんどは回復し、成人の CFS につながることはない。急性 IM の重篤度、おこなわれた治療、その後の CFS 発症の 3 者の関係についての問題を明らかにするためには、そういった患者群の長期経過観察が必要である。

感染履歴のない CACFS 患者の回復までの期間は、明らかになっていないが、約 4 年で回復するケースが多いようである。しかし、その回復過程は、患者によって大きく異なっている。症状の悪化は、頻繁に生じ、そのたびに患者は発症時に戻ったのではないかと感じるだろう。しかし、症状をより客観的にみることができれば、時間と共にゆっくりではあるが徐々に CFS から回復していることが多くに認められる。また、CACFS の症状は変動が大きく、断続的な回復の期間を挟み、1~6 週間症状が続くこともある。そして、重複疾患や感情的/身体的ストレスは、症状を悪化させ、日々の生活を困難にしている。そのため、主観的/客観的疲労度、全機能状態検査などの CFS 診断の一部として、精神科医による正式な精神状態検査が必要である。いくつかの評価手法は、子供や青年に対しては適切でない場合もあり、内科医と臨床精神科医は、協力して診察をおこなう必要があるだろう。さらに、CFS は慢性疾患であることから、Gortmacher により報告されているように、臨床評価の一環として生活の質を定期的に観察する必要がある。³⁴⁹⁻³⁵³

ラボ検査

CFS の疑いのある子供や青年には、基本的検査として、CBC、血小板数検査、沈降速度検査、血液化学検査、甲状腺機能検査、ANA、尿検査をおこなう必要がある。また、発熱の症状がみられる患者には、複数の血液培養をおこなう必要がある。発熱が続いている患者の場合には、FUO についてより積極的な検査を検討する必要がある。CNS の症状が顕著な患者には、慢性的な脳障害(混乱、集中力低下、頭痛、うつ病、不眠などの症状)の可能性がある。その場合には、脳神経画像解析などに関して、精神科医の助言を仰ぐことで、より詳細な神経学的評価をおこなうことができるだろう。多発性硬化症や他の深刻な中枢神経系異常の疑いのある CFS 患者に対しては、通常、髄液検査がおこなわれる。

プロトコル研究の一環として、または研究者が選別した患者に対しておこなう特定の検査として、血清分析(IgM、IgG 抗体)がある。また、感染過程に着目している場合には PCR 法(HHV-6、CMV、EBV、ParavirusB-19、マイコプラズマ/クラミジア)がおこなわれることがある。免疫抑制/免疫促進の程度に関しては、リンパ球分画測定がおこなわれる。CFS 患者の中には、体液性免疫障害を伴う分類不能型免疫不全症候群(CVID)の症状がみられる場合もあり、発熱を伴う原因不明の疲労や感染症再発の既往歴がある患者については、免疫グロブリン(IgG、A、M、E)と IgG サブクラスの定量分析をする必要がある。体液性免疫検査に異常がある場合には、免疫学の専門家による詳細な免疫検査が必要である。起立不耐性がみられる場合には、これらの疾患の診断/治療経験の豊富な循環器病センターへ、患者を紹介する必要がある。その他の専門医への問い合わせ先は次の参考文献に示されている。^{105,228,354}

子供および青年における CFS の治療

成人の場合と同様に、CACFS 患者に対する特定の治療方法はないが、症状を緩和させる可能性のある薬剤は、数多く知られている。CACFS 患者に対しては、薬剤に対して特異な反応を示すことがあることを考慮し、通常よりも低い用量から開始し、徐々に増量しな

ければならない。数少ない CACFS の経過観察報告によると、8~27%が回復し、28~46%に症状の改善がみられている。しかし、12~30%の患者は、経過観察期間内に症状の改善がみられていない。アシクロビルによる抗ウイルス剤試験(EBV、CMV、HHV-6 が対象)では、その効果はみられず、逆に副作用の危険性が指摘されている。また、現在、慢性ライム病が CFS の病因であると考えられる患者群を対象にした長期間の抗生物質投与に関する研究がおこなわれているが、一般に推奨することはできない。

CACFS 患者は、多くの否定的な感情に悩まされており(表 11-1 参照)、CFS 患者の生活の質と健康状態の向上には、対症治療と精神的サポートが重要である。こうした治療プログラムを作成するのに最もふさわしいのは、慢性疾患を持つ子供達の治療経験が豊富で、子供の話をよく聞くことができる、信頼できる小児科医である。CACFS 患者に対して複数の医師がそれぞれ断片的な治療をいっても、多くの場合、効果はみられない場合が多い。また、慢性疾患の患者は、罹患中に生じる多くの感情的/精神的症状によるストレスから、社会や教育に参加する機会が失われるため、精神面のサポートが必要である。³⁵⁵⁻³⁵⁹ 経験豊かなメンタルヘルスの専門家によるサポートは、多くの CACFS 患者に有効である。

特定のビタミン/ミネラル不足との関連は証明されていないが、CFS の対処法として、栄養面の配慮が重要である。抗酸化剤を含むビタミン/ミネラルを毎日摂取することは推奨できるが、大量投与や静脈への直接投与は好ましくない。また、限られた範囲内でのエクササイズ(体力強化運動、呼吸訓練、ヨガ)は、心理面での高揚を引き起こし、効果的であるが、激しい運動はより深刻な疲労の原因となるため注意が必要である。CACFS 患者は、症状の悪化やアレルギー疾患発症の危険性が高いため、喘息、鼻炎、副鼻腔炎、結膜炎、その他の吸入アレルギーをあわせ持つ子供に対しては、非鎮痛性抗ヒスタミン剤などのアレルギー対策を考慮する必要がある。非鎮痛性抗ヒスタミン剤は、他の抗ヒスタミン剤と異なり血液脳関門を通過しにくいいため、結果として疲労症状の悪化を防ぐことができ

る。その他にも個々の症状にあわせた、アレルギーの観点からの治療や診断も有効である。

360

激しい疲労にもかかわらず、CFS 患者の多くは、不眠症や睡眠障害を抱えている。このような患者に対しては、就寝前に少量の抗うつ剤の投与が有効である。主症状として頭痛を訴えている患者では、就寝前に服用している Acetazolamide (Diamox Sequels, 500mg) の利尿作用により、髄液圧の低下を起こしている場合がある。患者によっては、この薬の服用により、手の痺れを訴える場合もある。また、腎臓結石の病歴を持つ患者にはこの薬を投与してはならない。Acetazolamide による治療の効果は、通常二週間程度で現れ、その後は低用量の投与となる。¹⁸⁶

多くの CFS 患者が訴える、関節症状、一般的な疼きや疼痛は、非ステロイド系抗炎症剤により改善する場合がある。患者によっては、慢性疼痛を抑えるためにオピオイドなどのより強い治療を必要とする場合もある。CFS へのステロイドの使用に関しては問題が多く、これらのホルモンによる重篤な副作用や毒性を常に考慮しなければならない。そして、患者に対してステロイド使用のリスクよりも大きい効果が期待される場合は、ほとんどみられない。しかし、急性 EBV-IM 症候群（上部気道閉塞症の危険がある、脾臓破裂の危険がある、心筋症、脳炎、重度の血小板減少症、溶血性貧血）のためのステロイド使用は妥当であり、安寧、疲労の減少など、多くの場合で劇的な改善がみられる。しかし、発がん性のある既知の潜伏ウイルス（EBV）を持つ患者にステロイドを長期間使用する場合、その効果と危険性について慎重な評価が必要であり、治療上の大きな決断を要する。プレドニゾン、ACTH、コルチゾール代謝成分、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）などが、成人の CFS の治療法として提案されているが、これらの薬品が子供や青年にどのような影響があるかについては、まだ研究がおこなわれていない。

CFS を持つ子供や青年に、IgG 欠損症、深刻な免疫グロブリン/サブクラス欠乏症、またはサブクラス抗体の機能低下が認められる場合、ガンマグロブリンの静脈注射（IVIG）が

有効であると考えられる。この患者群に対して、一ヶ月間隔で IVIG（400mg/kg）投与することによって、通常 3 ヶ月から、疲労の減少、頸部アデノパシーの減少、咽頭痛の低減などの効果がみられている。IVIG は高価あるため、抗体欠乏症が CFS と重複していることが確認された患者に限定しておこなわれている。³⁶¹⁻³⁶³

理学療法、抗うつ剤、Acetazolamide、IVIG、抗炎症剤、DHEA、起立不耐性に対する治療、補助療法など、多くの治療法を知る CFS 専門医への紹介は、CFS 患者に有効であり、National Centers of Excellence は、CFS を持つ子供や青年を受け入れるべきである。

心理学的問題

CACFS 患者は、心理療法（熟練した専門家によるカウンセリング、慢性疾患に精通し、きめ細かく対処できる専門家が望ましい）により、心理的なサポートを受けることができ、また、CFS の情緒的・心理的、身体的症状への対処法を学ぶこともできる。そして、心理療法は、CACFS 患者が、ショック、拒絶、怒り/うつ、葛藤、容認といった段階的に生じる感情的問題に対処するためにも有効である。これらの感情の変化は、愛する人の死に直面した後にもみられるものと類似している。CACFS 患者の場合、これらの過程は、ショック、引きこもり、容認、順応の四つの段階に分けて説明することができる。各々の段階は、相互に重なり合い、個人差も大きいので、CFS が各子供におよぼす影響は、様々で広範囲にわたっている。症状が軽い CACFS 患者では友達と通常と変わらない交流ができるが、高度障害を持つ子供達のように、症状の重い CACFS 患者は、孤立してゆく傾向がみられる。^{321,364-366} 一般に、CACFS 患者には、以下のふるまいがみられている。

- 拒絶：子供は、自分は病人ではなく、他の友達と同じように健康であると考えようとする。特に体調の良いときにこの傾向が強く、また、そういったときには、多くのことをやりすぎる傾向がある。
- 孤立：患者は、社会的な交流を続けられないため、他の友達から孤立していると感じる。また友達や同級生から障害をか

らかわれたときや、特に、「今日は元気だ」といったときに、それを友達がいつもよりも特に元気なのだと勘違いしているとき、自分は全く理解されていないと思うことがある。

- 憂鬱/不安: 病気であること、かつての自分とは違うということ、夢や希望を先送りにしなければならないこと、そしてそのまま実現できないのではないかと考えることなどにより憂鬱/不安になる。
- 回復力: 多くの患者は、勇敢で機知に富み、身体的障害、認知障害、社会的困難と向き合っていくという固い決意を示すことがある。

精神的反応は、相互に影響し合い、規則的に現れることはない。ある CACFS 患者はこういつている、「患者は、先ず CFS を否定し、次にそれを認め、そして怒り、最後に、それによって人生が終わってしまったのではなく、人生の障害物/邪魔者として CFS を受け入れる」。

CACFS 患者に対する各種のメンタルヘルス治療法については、表 11-2 示されている。

³⁶⁷⁻³⁶⁹CACFS の一次医療をおこなう小児科医/内科医は、患者とその家族に対してカウンセリングを受けるようにアドバイスし、必要な紹介状を書く必要がある。

CFS を持つ児童の受入れにおける学校の役割

CFS を持つ子供の多く（最大 94%）は、身体的症状や認知障害のため、成績の低下を経験している。また、20~44%は、症状が重く学校に通えないため自宅学習を受けている。そして、通学できないことにより、社会性を育てる重要な機会が失われ、全 CACFS 患者の半数以上で社会性が損なわれていると考えられる。^{370,371}

CFS は身体的制限や認知障害が伴っていることが多く、その場合には、CFS を持つ子供や青年は、アメリカ合衆国個別障害者教育法(IDEA)に基づく特別サービスを受ける資格があると考えられる。IDEA は、13 項目からなるリストに 1 つ以上該当する子供への教育に連邦予算から補助金を交付している。また、CFS を持つ子供は、「慢性または急性の

健康上の問題により、体力、活力、注意力が制限されているなど、学業成績に悪影響を与える要因を持っている」といった、その他の健康障害に対しても有資格者となる場合が多い。そして、有資格児童は、総合 IEP チームにより作成された個別教育プログラム(IEP)を受けることになる。

IDEA の有資格評価は、教育長、学校長、特殊教育の監督者、ガイダンスカウンセラー、学校のソーシャルワーカー、心理学者間の緊密なやり取りのもとにおこなわれているが、医療現場と教育現場の掛け橋であるスクールナースの役割は、見落とされている場合が多い。CFS を持つ子供の必要に応じたプログラムを正しく作成するためには、有資格評価および IEP 会議のどちらに対してもスクールナースの医療知識は不可欠である。

また、子供の担任も加え、子供と家族のニーズに基づいた、総合的な取り組みをおこなうことが重要であり、プログラムには、親と子供と一緒に参加することを認めること、緩快/憎悪というこの症候群の特徴から、担当医の定期検診を受けるなどが含まれるべきである。

症状が重く学校へ通えないために、CFS を持つ児童の 40%が家庭学習を必要としている。児童が一日または半日でも学校に通えるような場合には、学校側が表 11-3 に示したさまざまな対応をおこなうことで、CFS を持つ学童に適切な教育体制をとることができる。

CFS 患者の治療における一次医療の役割

医師は、感情的/心理的な病気を疑い、診断し、適切な紹介をおこなう必要があることは理解できる。しかし、CFS 患者の多くは、ほとんど明らかになっていない器質的症候群で苦しんでおり、患者の感情的苦痛やうつ症状の多くは、たび重なる医師、友人、家族への不信や不満、そしてこの慢性的な器質的疾患と関連しており、それらの結果生じているものである。一次医療をおこなう医師の役割は、患者を診察し適切な治療をおこなうこと、そして高価で未確認の治療法を提供している健康関連業者の被害者とならないようにすることである。継続的に複数の専門医に紹介しても、良い効果はみられない場合が多いが、神

経病学、心理学、心臓病学、消化器・胃腸病学、リウマチ学、リハビリテーション、アレルギー/免疫学、感染症など、多くの専門家がおり、個々の患者の診断には有益である。子供や青年に対しては、小児科医の助言を仰ぐことが望ましい。

CFS と混同されることの多い症候群に対しては、特に、専門家への紹介が重要である。そういった症候群として、線維筋痛症があり、リウマチ専門医と共に診断、治療にあたる必要がある。アメリカの特定の地域では、明確な研究報告がないのにもかかわらず、特に関節痛などの症状群を伴っている場合、多くの CFS 患者がライム病と誤診されている。経験の豊富な感染症医の助言なしにライム病と誤診された患者の多くは、CFS との診断がなされるまでに、長期間の不必要な抗生物質投与を受けている。³⁷²⁻³⁷⁴

結言

長期の疲労を訴える子供や青年の患者に対しては、慎重で綿密な評価が必要である。医師には、患者に声をかけ励ましながら、思いやりのある治療や適切なアドバイスと紹介をおこなう義務がある。^{319,320,375,376} 小児科医は、保険金の受給や資格の認定の問題、学校の問題、マネージドケア機関などとの困難な問題に患者がうまく対処できるよう支援する必要がある。また、障害により就労できない、または学校に通えない患者に対し、医師は、社会保障庁への証明書などを書く必要がある。

翻訳：阿部、中島、Co-Cure-Japan

医学監修：未

表 11-1 CACFS が経験する否定的感情

恐怖、喪失感、憤り、自尊心の喪失、不安、悲しみ、怒り、混乱と憂慮、ストレス、羞恥心、自責の念、家庭内不和/軋轢、うつ、孤独、罪悪感、人間関係の問題

表 11-2 CACFS 患者に対するメンタルヘルスプログラム

プログラム：心理教育的心理療法

コメント：慢性疾患の感情面への影響に対する明確で客観的な理解など、慢性疾患に関する必要な情報を与える。CACFS 患者に生じる自己非難や羞恥心を和らげる効果もある。

プログラム：認知行動心理療法

コメント：他の慢性疾患と同様に、認知行動学的療法の、CACFS 患者の感情的ストレスの原因となる CFS に対する考え方や誤った理解の修正や患者のやる気を起こさせるなどの効果がある。しかし、認知行動療法を熟知した専門家を探すのは難しい。

プログラム：個別心理療法

コメント：十分な対処法を身につけ、自尊心の向上、うつや不安の解消に役立つ。

プログラム：家族心理療法

コメント：CACFS 患者とその家族が CFS により生じる難題へ対処する手助けとなる。CACFS 患者の家族は、CFS による直接の影響を受け、家族の関心に甚大なストレスが生じることが多い。家族心理療法は、家族間に前向きな影響を与え、家族のコミュニケーションを改善する効果がある。

プログラム：支援団体

コメント：家族と同様に CFS 患者にも効果がある。羞恥心の軽減や「自分達だけではない」ことの確認など、「同様の経験談を聞くことによる癒し」などの活動を進めている。

プログラム：グループ心理療法

コメント：支援団体と同様の目的を持っている。対処法と同様に、特定のより大きな心理的な癒し効果を与えること、そのための支援を提供することを目的としている専門家による心理療法グループ

表 11-3 学校側が CACFS 患者に対しておこなうことができることから

- 遅刻や欠席を認める
- 試験や課題のための時間を延ばす
- クラス委員会や授業ノートのコピーを渡す
- 補習をおこなう
- 授業予定や宿題の期限に柔軟性を持たせる
- 登校できなくなったときでも授業についてゆけるように、授業内容や宿題を前もって知らせておく
- エレベーターを設置する
- 授業時間中/家庭学習での教育係をつける
- 重たい教科書を持ち歩かなくてすむよう、教科書を複数提供する
- 通学の交通手段を考える
- 体育の授業見学を認めるなど、授業基準に柔軟性を持たせる
- 4 年以上でも高校の卒業を認める、卒業に必要な単位数を減らす

第 12 章 CFS に対する行動療法

Richard L. Bruno, MD, PhD

Jerald R. Zimmerman, MD

我々は、過去 19 年以上にわたり、40 年前にポリオにかかった成人における、日常生活に支障を来すほどの疲労の原因と治療を研究してきた。そして、これまでに我々が得た臨床所見と実験室での研究により、遅発型ポリオ後疲労は、以下の症状と関連することが明らかになっている：注意力と情報処理速度障害、注意力と負の相関のある血糖値、絶食に対する ACTH 反応の鈍化、疲労と関連する血漿プロラクチン、MRI における脳賦活系の障害、脳波の徐波化。これらは、CFS 患者にしばしばみられる所見でもある。^{340, 377} これらの所見により、ウイルス感染後疲労症候群の脳疲労発生 (BFG) モデルを構築したり、他の病因による慢性疲労を呈している人々の研究と治療を行うことができる。^{340, 378-382}

症候学

ポリオ経験者と同様に、CFS 患者における疲労の程度は、日中の覚醒困難、集中力の低下、神経心理学テストでみられる比較的軽度の注意力欠如、また、過度の活動・精神的ストレス・寒冷への暴露により引き起こされる症状と関連する。半数から 3/4 近い CFS 患者で睡眠呼吸障害や夜間ミオクロヌス/周期性四肢運動障害があると報告されており、この割合は、ポリオ経験者においても同程度である。CFS 患者とポリオ経験者には、こういった病理生理学、他覚所見、自覚症状の類似点があることから、我々がポリオ後疲労の治療のために作成した多角的評価方法と治療計画を慢性疲労を訴える患者に対して用いた。

^{378, 379}

診断方法

疲労管理プログラム (FMP) 評価は、心理的、認知的あるいは身体的症状の性質や程度、機能制限あるいは機能低下や症状に対処する患

者の能力を記録する心理学的評価と理学療法的評価からなる。

心理学的評価

心理学的評価は、まず患者へ問診を行うことにより、治療目標をリストアップすることと自覚症状と機能制限を記録できる Fatigue Symptom Questionnaire (疲労症候群の問診票) の記入を行うことから始まる。大うつ病・身体表現性障害・人格障害・虚偽性精神障害を含む疲労・認知障害・機能制限の原因となりうるすべての精神医学的診断を記載する。ポリオ経験者と同様に、CFS 患者の 11% に抑うつ障害がみられる。我々の研究によると、ポリオ経験者とは異なり、慢性疲労を訴える患者の 16% に人格障害や虚偽性精神障害がみられている。これらの精神的障害を持つ患者の多くが、中程度から強度の筋力低下、集中力の欠如、筋肉痛を訴えている。虚偽性精神障害患者には神経心理学テストにおける重大な欠落や一貫性のない結果や患者自身が設定した日常機能や学力のレベルに到達できない障害がみられている。また、こういった患者では、Reinforcement Motivation Survey (動機付けを強化する調査) における Sensitivity to Criticism and Failure (批判と失敗に対する感受性) スケールが非常に低く、統合失調症性人格障害があることを示唆している。³⁸¹ 驚くことではないが、この少数のサブグループの患者には、疲労の治療を十分には受けただけでなく、症状や機能レベルは改善しない。こういった精神的疾患は、CFS の診断と治療を行う前に、除外されなければならない。

大うつ病の重複がみられる患者に対しては、気分の高揚を目的として、抗うつ薬投与を検討する必要がある。しかし、抗うつ薬の投与は、症状が重篤である場合、症状が治療の妨

げになっている場合、またはFMPの一環として数週間の心理学的治療を行ったが症状が改善されない場合にのみ限られる。

理学療法的評価

感染症、神経学、心臓病学、リウマチ学の専門家が指示した検査やそれらの記録によりほかに疲労症状を引き起こす病因がないことを確認する。また、仰臥位時と立位時の血圧の測定を行い、起立性頻脈症候群(POTS)、および神経調整性低血圧(NMH)の有無を確認する。それらが確認された場合には、心臓病医による治療を行い、投薬内容を再検討する。また、患者にいびき・睡眠時無呼吸・筋肉の痙攣があると、患者自身や患者の家族が訴えている場合には、睡眠検査を行う。

考えうる疲労の原因がすべて除外されたのち、1994年のCDC(米国疾病予防管理センター)の基準を満たすかどうかにより、特発性疲労、またはCFSとの診断が下される。ただし、我々は、CFSの診断基準を満たしているかどうか、疲労が6か月以上続いているかどうかにかかわらず、疲労を訴えるすべての患者に対してFMPを勧めている。機能障害を引き起こすほどの絶え間ない疲労を感じている患者に対しては、診断の有無に関係なく、ただちに治療を開始することが重要である。

治療のアプローチ

程度の違いはあれ、現在行っている治療にFMPを取り入れることがすべての医師に可能である。FMPの目的は、CFSを完治させることではなく、症状に対処することにある。すなわち、症状の悪化を防ぎ、可能であれば、症状を緩和させ、ゆっくりとしかし確実に症状の悪化を避けながら機能を取り戻すことである。そして、FMPにおいて最も重要なことは、患者教育である。毎日の症状や活動内容を記録することにより自分の体の声に耳を傾ける、生活のリズムをつかむ、体力を温存する、症状が生じたり悪化する前に休息をとることなどを習得してもらうことにある。それにより、症状の改善の障害となっている「活動—疲労—休息—活動」というジェットコースターのような生活を変えることができる。

治療プロトコール

疲労に対する治療は、内科医、行動心理療法士、栄養士、作業療法士、理学療法士を含む治療チーム全員により、行動学的観点から行われる。治療は、患者に日誌をつけてもらうように依頼することから始まる。日誌には、歩数(万歩計で測定)、生活、運動、疲労、筋力低下、疼痛、食事内容、精神的ストレス、思考、感情を記録する(図12-1参照)。そして、その日誌から、身体的あるいは精神的症状と、生活、運動、ストレス因子、思考、感情との関連を見つけるのである。患者は、各療法士と共に日誌を見直す。そして、その評価の結果をもとに、自立活動や症状対処法を促す目的で、症状を引き起こしたり長引かせる活動を修正する行動計画を治療チームが作成する。患者と各療法士との面談は、毎週一回行われる。各療法士の役割は、以下の通りである。

●作業療法士は、患者が自己健康管理、身支度、家事、仕事などの毎日の活動に、どのように体力を使っているかを評価する。1955年に慢性疲労の治療を最初に始めたイギリスの感染症専門家Melvin Ramsayは、「CFSへの対処法の基本は、病気による制限の範囲内で上手に少しずつ活動させながら患者をしっかりと休ませることである」と結論を下している。³⁸³ 2000人以上のCFS患者を対象としたイギリスの調査と最近の臨床研究によると、80%以上の患者で、活動を抑えることにより症状の緩和がみられている。³⁸⁴

したがって、自分の体の声を聞き、日誌を使って症状の原因を特定し、症状が悪くなる前に休息することを学ぶことが有効である。作業療法士は体力を温存し疲労を軽減するために仕事を簡素化する方法、活動の速度を決める方法、午前と午後にそれぞれ休息をとる方法を見つける。また、患者の就寝と起床のサイクルについても、アドバイスをを行う。しばしば、患者は就寝時刻が早朝にずれこみ、起床時刻が午前遅くなる。また、昼夜が完全に逆転し、夜は起きていて日中ずっと眠る患者も多くみられる。そのほかには、日中頻繁に昼寝が必要な患者もいる。夜の11時から12時の間に就寝できるように、就寝時間を1日に30分ずつずらすように指導する。また、

昼寝は1日1回、午後のみに90分以内におさえ、5時以降は昼寝をとらないようにアドバイスを行う。

●栄養士は、体重を維持、または減量しながら疲労を軽減させるために、たんぱく質とカロリー摂取量の評価を行う。ポリオ経験者を対象にした研究によると、毎食（特に朝食）時約16グラムのたんぱく質（体重1ポンド当たり0.5グラムのたんぱく質）を含むバランスのよい食事と、一日2回の休憩時に8グラムのたんぱく質を含む少量のおやつをとることにより日中の疲労が減少し、体重は減る。

●理学療法士は、患者の姿勢や歩き方の評価と共に、筋力低下と疼痛の評価を行う。筋肉痛の緩和のために、日中姿勢を変えたり頻繁にストレッチをするアドバイスを行う。体力の消耗を考慮した疲労管理を行った上で、疲労を起こさない程度の運動を行う。イギリスにおける前述のCFS患者の調査と最近の臨床研究によると、50%の患者で、運動により症状の悪化がみられている。^{384, 385}

●行動心理療法士は、疲労の原因となる活動を減らしたり、疲労を増やすことなく活動量を少しずつ増やすことにより、行動計画と患者のセルフケア（自己健康管理）を進める能力の観察を行う。患者は、家族、友人、職場に受け入れてもらうために必要であるとし、しばしば考えて過剰な活動を行ったり、反対に疲れや痛みが悪化するのを恐れるあまり、まったく動かなくなってしまうことがある。行動療法は、そういったことを避けるために用いられるものである。

治療の効果が表れるのに伴って、疲労に対する興奮剤、不眠症のための睡眠薬、痛みを抑える鎮痛薬など、特定の症状を抑えるために患者に処方されていた薬剤の服用を中止する。そして、毎日の行動計画を実行できるようになり、症状対処法が身についた時点で、まだ筋肉痛や関節痛が残っている場合には、非ステロイド性抗炎症薬が処方されることもある。しかし、興奮剤、睡眠薬、麻酔薬、筋弛緩剤の処方を行わない。

チーム会議、家族会議

治療の5週目に、FMP チームは、患者と家族に会い、推定されているCFSの病態生理学

について説明し、なぜ疲労に対処するために行動を修正する必要があるのか、どのようにすれば家族、同僚、友人は、家事や仕事を通して患者に適切な援助を行うことができるか、アドバイスを行う。

治療は8～12週間にわたり、患者の症状が日ごとに軽減するか、悪化が抑えられ、機能回復がみられるようになると、治療は終了となる。次に患者は、自宅でプログラムに沿ったストレッチ体操を行い、治療終了から1ヵ月後の治療チームとの最初の面談まで、日誌を書き続けなければならない。そして、この時点で症状がうまく管理できている場合には、疲労を生じさせない程度の運動を始めることになる。

患者が自己健康管理をしない場合

患者の症状や機能の改善がみられない第一の原因として、患者がプログラムに従わないことが挙げられる。この問題は、日誌や行動計画を見ることで、気づくことができる。例外なく、患者は日誌を続けることが困難になる。なぜなら、日誌をつけることは、患者が予定していた活動を妨げ、実行するためには多くの労力を必要とし、患者に自分の症状の深刻さや影響の大きさを認識させることになるからである。

患者は常に、行動計画に従うことが難しくなる。予定を変更したり朝食をとることを故意に忘れたり、しばしばライフスタイルの変化を拒絶する。そして、必要な変更をおこなっていないのに、生活を変えることを考えただけで、症状の悪化を懸念し、周りからの批判を恐れ、敗北感を訴える患者が多い。CFS、慢性疼痛、PPS 患者の研究によると、行動を変え、症状を改善しようとする患者の能力は、生き残るためや他人のためにすべきことと長年信じてきた信念に異議を唱える能力、活動性や生産性が低下するにもかかわらず自分自身の価値に関する恐怖に対峙する能力、あるいは活動量が増えるにつれて疲労や痛みが増えることに耐える能力と直接関連する。

340, 378-380

不承諾者には過活動型と消極型の2つのタイプがある。過活動型の不承諾者とは、疲労と痛みを抑えるために活動量を減らそうとし

ない者、または症状が軽快するとすぐに再び過剰な活動をしてしまう者である。このタイプには、次の3つの前兆がみられる。1) 過去に休息をとることや活動を抑えることを拒否したことがある、2) A型行動スコアが高く50以上である、3) Sensitivity to Criticism and Failure (批判と失敗に対する感受性) スコアが高く60以上である。

過活動型の不承諾者は、早期の特定が重要である。なぜなら、過活動型の患者は、多くの場合、見過ごされるのではなく、歓迎されることさえあり、患者が再び活動的になり、明らかに「治療に積極的」になると、療士は喜ぶからである。過活動型不承諾の場合には、ただちに患者と話し合う必要がある。患者にプログラムに従い過剰な活動を控えると明記した行動誓約書にサインさせることにより活動型不承諾が存在することに注意を向けさせるべきである。

一方、消極型不承諾者とは、治療の約束を守らず、日誌をつけず、少しずつ活動量を増やすことを拒否し、症状の悪化を恐れて日課のストレッチ体操を拒否する者である。消極型にも次の3つの前兆がみられる。1) 過去に活動量を増やすことを拒否したことがある、2) A型行動スコアが低く30以下、3) Sensitivity to Criticism and Failure (批判と失敗に対する感受性) スコアが低く50以下。過活動型と同じく、消極型不承諾でもすぐに患者と話し合い、行動誓約書を作成して消極型不承諾に目を向けさせるべきである。継続的な治療はゆっくりとした漸増的な活動、すべての治療に参加することと、処方された治療に従うこと次第であることをこの誓約書が明確にする。この場合もやはり、消極的不承諾は行動心理療士の治療を受ける必要がある。

消極的不従順は、慢性疲労や疼痛の患者ではより一般的である。疲労を訴える若い患者で、特にA型スコアが非常に低い患者(25以下)は、仮病を使う場合があり、また、Sensitivity to Criticism and Failure (批判と失敗に対する感受性) スコアが低い患者(40以下)は、統合失調症性人格障害を伴っていることがある。³⁴⁰ これらの患者は、治療チームからの提案や、自身の障害が他の人々に

与える影響に対して無関心であり、治療を続けることを拒否してしまう。患者に消極的不承諾の態度がみられ、さらに顕著な認知障害がある場合、臨床心理医の診察を受けさせ、仮病、虚偽性精神障害、人格障害などが、疲労や機能障害の主な原因かどうか、行動プログラムによる治療が可能であるかどうかの確認が必要である。

フォローアップ (経過観察)

疲労と痛みが減少するに伴って、患者の活動量は通常増えるが、症状が悪化することがある。このようなことを防ぐために、患者はプログラム終了後の行動計画に書かれた通りの修正された活動日程を厳守するように求められる。また、終了してから1ヵ月後の治療チームとの面談まで、日誌をつけ続けることも求められる。引き続き自己健康管理能力を向上させるため、患者はプログラム終了から3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月後に治療チームの診察を受け、質問があるときや支援が必要などときには、いつでも連絡することを勧められる。

結論

ロサンゼルスカウンティ（カウンティとは州の下位の行政区画）総合病院でポリオ経験者を診ていた150名の医師と看護師の集団発生が1934年に初めて報告されて以来、慢性疲労は一つの病態として認識されている。³⁸⁶ 65年以上も前にその流行が医学誌に報告されている疾患が、研究で得られた所見とは異なるにもかかわらず「うつ病の異形」・心因性疾患・体調不良の結果と見なされた症状ゆえに患者が非難される疾患と同一であると最近明らかになったことは不可解である。³⁸⁵

約十年にわたり、上記の行動療法は、アメリカとイギリスにおいて、患者自身の症状管理の助けとなり、患者の機能を向上させ、再び生活を取り戻す手助けとなってきた。患者が症状のために非難されずに症状に対する治療を受けることができるように、医師はCFSを精神的な病気ではなく、脳の器質的疾患であると認識しなければならないと、我々は考えている。

翻訳：岡田、阿部、Co-Cure-Japan

医学監修：戸田克広（医師、廿日市記念病院）

図 12-1
日誌

名前:

何日目:

日付:

時間	活動と歩数	労作の程度	特定の筋力低下 軽い、まあまあ、ひどいの3段階で評価する。	疲労の程度	痛み、気分	症状を起こした活動と修正点
起床	食事内容 睡眠の質					活動: 症状:
休憩						どのように動き、どんな姿勢だったか? どのように修正したらよいか?
お昼	食事内容					活動: 症状:
休憩						どのように動き、どんな姿勢だったか? どのように修正したらよいか?
午後6時	食事内容					活動: 症状:
就寝						どのように動き、どんな姿勢だったか? どのように修正したらよいか?
	合計歩数					

労作の程度	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	非常に軽い			とても軽い		軽い		少しきつい		きつい	とてもきつい		非常にきつい		

13 CFS における障害

Barbara B. Comerford, Esq.

多くの場合、治療を求めて訪れる CFS 患者は、就労が不可能なほどの深刻な機能上の制約を持っており、社会保障庁の障害者手当や民間保険会社の長期障害保険などの申請が必要である。同様に、子供たちも、登校が制約されるなど、日常生活に影響をおよぼす深刻な症状を訴えており(11 章参照)、特定の条件を満たせば、子供であっても、社会保障給付金の対象となりうる。

医師は、民間の障害者保険や公的障害者手当の申請に当たって、医学的支援をおこなわなければならない。機能上の制限に関する医学的支援は、CFS 患者にとって大変重要である。本章は、CFS 患者が障害者手当を申請する場合に、医師が求められる医学的情報に関して述べることを目的とする。

認定要件

この章で取り扱う障害認定に必要な機能的/医学的要件は、州法と連邦法によるものである。民間の長期障害保険に関する法律には、ERISA として知られている連邦法があり、雇用者によって掛けられた保障範囲を対象としている。³⁸⁷ 一方、州法は、各人が個人的に掛けている保険を対象としている。

社会保障庁では、CFS における障害を含む、障害認定に必要な医学的証拠に関する多くの規則を定め、その裁定をおこなっている。

388-391

CFS における障害認定のための医学的法的要件

多くの CFS 患者は、日常生活が大きく制限されるような深刻な身体的障害や認識障害を訴えており、また、家事、就労、就学、まれに基本的な衛生管理、などの毎日の生活活動が不可能となっている場合が多くみられている。実際、多くの患者は、1日のほとんどの時間をベッドで横になって過ごしている。医師は、このよう

な患者から障害者手当の申請について助言を求められると、どうしてよいかわからず、困惑したり、いらだったりする場合もあるだろう。障害申請のために医学的情報を提供することは、それが社会保障庁、もしくは障害保険会社からの要請であるかどうかによらず、時間のかかる作業である。しかし、コスト管理型医療が取り入れられるようになって以来、ほとんどの場合、それらに十分な時間を割くことができないのが現状である。

患者の障害者手当の申請を助けるために、医師は、政府や障害保険会社が求めるすべての医療記録と報告書を作成しなければならない。残念なことに、送られてくる書式は、その多くが、CFS 患者の障害を克明に記述するには不向きである。そのため、多くの場合、患者の状態に関して、さらに説明を加える必要がある。CFS 症例において共通してみられる問題点として、体調の良い日/悪い日を考慮し、患者の機能の限界をどのように評価するかということがあげられる。1-2日にわたる機能の評価の結果が良好である患者は、何日も前からこの検査のために準備していたという場合が多い。したがって、この検査結果は、体調の良い日の状態のみを反映していると考えられる。そして、体調が悪く非常に機能レベルが低下している患者は、体調が悪いがゆえに検査を受けることができない。医師は、報告書を読む側に実際の障害の広がりを理解してもらえるように、こういった実情を説明する必要がある。CFS 患者を診ている医師の役割は、このような医学的情報を求めてくる機関の理解の助けることにある。

社会保障庁は、患者の障害に対する証明を求めてくるが、民間の長期障害保険会社は、患者が本質的な大部分の職務を遂行する能力に欠けているという証明だけを必要としている場合がある。しかし、その同じ保険会社から、24ヵ月後には、患者が障害を持っていることを証明するように求められるかもしれない(表13-1

参照)。

審査の最終段階では、多くの保険会社や社会保障庁から長い書類が送られ、医師は、患者の機能状態に関する項目をチェックしなければならない。ここで一般的によく含まれる項目を表 13-2 に示した。

しかし、CFS患者に対しては、前述したように、この書式は大変誤解を招きやすいものである。患者の機能障害には、潮が満ち引きするような繰り返しのパターンがあり、それらは「良い日」、「悪い日」として現れる。多くの場合、患者は、「良い日」はなんとか普通に動けると答えるが、その後には、激しい疲労が生じ、寝たきりとなる「悪い日」が伴っているのである。したがって、医師用の書式がデスクワークから重労働までといった職能分類を求めている場合、この疾患における良い日/悪い日の繰り返しは、医師を困惑させることになる。患者は、「悪い日」には、その日のほとんどの時間、休息が必要となり、デスクワークすらできないのだが、ほとんどの書式にはデスクワークよりも軽い作業の項目が設けられていない。しかし、反対に、「良い日」には、デスクワークやそれ以上の作業が実際に可能となる。そして、患者の体調の良い日、悪い日は、いつやってくるのか予測できないことを考え合わせると、書式が不十分であることが、さらにはっきりとしてくるだろう(図13-3参照)。したがって、患者が「デスクワークが可能」と答えていても、それは正確な答えではない。もし、患者の体調の悪い日が、良い日より多ければ、正しくは「デスクワーク不可」とすべきである。もう1つの重要な点は、CFS患者の多くは50歳以下だということである。社会保障規則においては、これらの患者は、「若年者」に分類される。そして、同規則によると、デスクワークが可能な若年者は、障害者とみなされない。したがって、若年者は、社会保障法における「デスクワークよりも軽い作業が可能」に分類しなければならない。

医師は、CDCの基準をチェックリストとして用い、報告書の中にそれらに該当しているかどうかを記述する必要がある。また、長期臨床項目を満たしている必要があることに注意しなければならない。

したがって、障害者手当の書式が、障害を正確に記述するのに不十分である場合には、こう

いった詳細を添付すべきである。CFSにはこれらの特有の問題があることから、すべてのCFS症例に対して、こういった情報の添付が勧められる。

社会保障庁と長期障害保険会社がともに、主治医に求めてくる情報は、すべて表 13-1 に示した。社会保障庁は、障害者手当の適格者認定基準を SSR99(2)(P)において具体的に示している。この裁定は、社会保障庁のホームページ(<http://www.ssa.gov>)でみることができる。

書類の作成

既に述べたようにCFSの症状には波があるため、医師にとって、患者の機能障害の記述は、最も難しい作業となる。そのためには、障害の現れている期間、患者に一週間ごとの体調を記録し、提出してもらう必要がある。この記録は、障害の程度の経過を表すチャートに組み込むことができる。また、社会保障庁や障害保険会社からの、患者の障害の程度に関する問い合わせに対する主治医の報告書に添付することもできる。主治医は、疲労や認知障害のため日誌がつけられないような「悪い日」を含め、正確な情報を記録するように患者に説明しなければならない。これは非常に重要である。それは、CFS患者は認識障害を訴えているが、そういった障害を感じさせないような長い説得力のある手紙を書くことができるのではないか、という指摘が保険調査員からなされることが多いからである。そのため、この日誌は、患者の認知能力に実際に波があることを示すために役立つのである。社会保障庁や保険業界は、詐欺の調査のために、その収益の多くを費やしている。そのため、日常生活における障害の程度を正確に反映している情報(たとえば過小評価をしないなど)であることが大変重要なのである。

また、社会保障庁と長期障害保険会社は、障害に関して、主治医の意見を求めてくる。さらに、長期障害保険会社の多くは、主治医の報告書だけでなく、客観的知見や患者の診療記録に含まれるその他の情報など、ほかの治療関係者の記録を求めてくる。

SSI小児手当を申請する子供に関しては、経済的に恵まれない子供(生活保護適格者)のみが適格とされる点と、成人の場合と違い障害認定

の基準が多少違う点に注意する必要がある。しかし、CFSによる障害の程度（第1章参照）に関する、客観的知見による医学的支援が重要であることに留意し、小児科医は、成人と同様に、表13-1における項目に従うべきである。

結言

CFS患者の障害認定における、医師の労力を軽減することは可能である。最も重要な医学的情報源は、実際にそのCFS患者を治療している主治医である。社会保障事例において、多くの保険調査委員は、主治医に正確な情報を提供するように要求するが、一方で、彼らは、保険会

社にはそれほどことは求めない。しかし、CFSに関するより多くの知見を医師が提示することで、患者や代理人は障害の請求に関して、より説得力のある説明が可能となるだろう。医師は、本章に示した情報を提供することで、患者の障害手当の申請を援助し、否認された場合でも、反論のための確かな根拠を提供することができると思われる。

翻訳：岡田、阿部、Co-Cure-Japan

医学監修：未

表 13-1 障害の認定における重要事項

- 専門分野 - もしあれば委員会の証明書と学位
- 患者の病歴 (CFS の発症)
- 治療開始日
- 治療の頻度
- 患者の最終診察日
- 患者の訴え、兆候、症状 (たとえば、医学的証明書で以下の症状を含むもの。6 ヶ月続くリンパ節の腫れや圧痛、非滲出性咽頭炎、運動の繰り返しによる筋肉痛が持続し繰り返しまられる、その他医学的に CFS の症状と認められているもの)
- すべての検査結果、他の診断検査結果、または客観的診断 (たとえば、エプスタインバーウィルスの抗体力価上昇キャプシッド抗原が 1:5120 より高い、または初期抗原が 1:640 より高い、MRI スキャンの異常、検査により医学的に認められた神経性低血圧、医学的に認められている臨床結果と一致する他の検査による診断)
- 除外された疾患のリスト
- 全身の機能障害 (表 13-2 参照)
- 制約
- これまでの治療と患者の反応
- 服用した薬に対する反応と副作用
- 回復についての予後診断
- 全体的障害に関する医師の意見
- CDC の条項を満たしているかどうかとその理由

表 13-2 機能的制約の項目

体を曲げる	細かい操作	簡単な反射
階段を上る	持ち上げる	座る
認知活動	押す、引く	立つ
集中力	両手の握力	歩く
器用さ	手を伸ばす	
口頭情報の理解力	記憶力	

表 13-3 活動レベルの定義

座った姿勢での作業	最高 10 ポンドの物を持ち上げる/移動する作業。たまに立ったり歩いたりするが、6-8 時間は座ったままである。
軽作業	最高 20 ポンドの持ち上げ作業。10 ポンドの物を頻繁に持ち運びする。ある程度の押したり引いたりする動作を伴う作業を立ったままでおこなう。
中程度の作業	最高 50 ポンドの頻繁な持ち上げ作業。25 ポンドまでの物の移動作業。頻繁に立ったり歩いたりする作業。
重労働	最高 100 ポンドの持ち上げ作業。50 ポンドまでの頻繁な持ち上げ/移動作業。頻繁に立ったり歩いたりする作業。

略語集

ACTH Adrenocorticotrophic Hormone
CACSF Children and Adolescents with Chronic
Fatigue Syndrome
CFIDS Chronic Fatigue Immunodeficiency
Syndrome
CFS Chronic Fatigue Syndrome
CMV Cytomegalovirus
CRH Corticotropin Releasing Hormone
CVID Chronic Variable Immunodeficiency
Syndrome
DHEA Dihydroepiandrosterone
EBV Epstein Barr Virus
FM Fibromyalgia
FMS Fibromyalgia Syndrome
GH Growth Hormone
HHV-6 Human Herpes Virus-6
HIAA Hydroxyindole Acetic Acid
HIV Human Immunodeficiency Virus
IGF-1 Insulin-like Growth Factor
IL-1 Interleukin-1
IVIG Intravenous Immunoglobulin
LE Lupus Erythematosus
MMPI Minnesota Multiphasic Personality
Inventory
MS Multiple Sclerosis
NADH Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NGF Nerve Growth Factor
NSAIDS Nonsteroidal Antiinflammatory Drug
OI Orthostatic Intolerance
PCR Polymerase Chain Reaction
PHA Phytohemagglutinin
POTS Postural Orthostasis Syndrome

参考文献

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121:953-9.
2. Chaudhuri A, Watson WS, Pearn J, Behan PO. The symptoms of chronic fatigue syndrome are related to abnormal ion channel function. *Med Hypotheses* 2000;54:59-63.
3. Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med* 2001;134:868-81.
4. Behan WM, More IA, Behan PO. Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. *Acta Neuropathol* 1991;83:61-5.
5. Gow JW, Behan WM, Simpson K, McGarry F, Keir S, Behan PO. Studies on enterovirus in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S126-9.
6. Gow JW, Behan WM. Amplification and identification of enteroviral sequences in the postviral fatigue syndrome. *Br Med Bull* 1991;47:872-85.
7. Kurastune H, et al. Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 1994;18:S62-67.
8. Somjen G. Neurophysiology-the essentials. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
9. Greco A, Tannock C, Brostoff J, et al. Brain MR in chronic fatigue syndrome. *American Journal of Neuroradiology* 1997;18:1265-69.
10. Dickinson CJ. Chronic fatigue syndrome--aetiological aspects. *Eur J Clin Invest* 1997;27:257-67.
11. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997;48:1566-71.
12. Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P, et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *Am J Med* 1998;105:54S-58S.
13. Bell DA. The Doctor's Guide to Chronic Fatigue Syndrome. Reading, MA: Addison-Wesley; 1995.
14. Stimmel B. Pain and its relief without addiction. New York: Hayworth Medical Press; 1996.
15. Willis WD, Coggeshall RE. Sensory mechanisms of the spinal cord. 2 ed. NY: Plenum Press; 1991.
16. Zimmermann M. Central nervous mechanisms modulating pain-related information: Do they become deficient after lesions of the peripheral or central nervous system. New York: Raven Press; 1991.
17. Raj PP. Pain medicine: A comprehensive review. St. Louis: Mosby; 1996.
18. Henriksson KG. Aspects of the pathogenesis of chronic muscular pain. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1995;3:35-41.
19. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:104-9.
20. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:550-6.
21. Yunus MB. Towards a model pathophysiology of fibromyalgia: Abberant central pain mechanisms with peripheral

- modulation. *Journal of Rheumatology* 1992;19:846-50.
22. Dubner R, Bennett GJ. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Annu Rev Neurosci* 1983;6:381-418.
23. Hammond DL. Pharmacology of central pain-modulating networks (biogenic amines and nonopioid analgesics). In: Fields HL, Dubner R, Cervero F, editors. *Advances in Pain Research and Therapy*; 1985.
24. Cruz L, Basbaum AI. Multiple opioid peptides and the modulation of pain: immunohistochemical analysis of dynorphin and enkephalin in the trigeminal nucleus caudalis and spinal cord of the cat. *J Comp Neurol* 1985;240:331-48.
25. Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1998;840:684-97.
26. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, et al. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1224-34.
27. Cleare AJ, Bearn J, Allain T, McGregor A, Wessely S, Murray RM, et al. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 1995;34:283-9.
28. Poteliakhoff A. Adrenocortical activity and some clinical findings in acute and chronic fatigue. *J Psychosom Res* 1981;25:91-5.
29. Leese G, Chattington P, Fraser W, et al. Short-term night-shift working mimics the pituitary-adrenocortical dysfunction of chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Endocrinol Metab* 1996;81:1867-70.
30. Fulcher KY, White PD. A comparison of physiological and psychological parameters between CFS patients and healthy sedentary controls [abstract]. *J Chronic Fatigue Syndrome* 1996;2:148-9.
31. Riley MS, O'Brien CJ, McCluskey DR, Bell NP, Nicholls DP. Aerobic work capacity in patients with chronic fatigue syndrome. *BMJ* 1990;301:953-6.
32. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL, Jr., Wildenthal K, Chapman CB. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation* 1968;38:VII1-78.
33. Montgomery I, Trinder J, Paxton SJ. Energy expenditure and total sleep time: effect of physical exercise. *Sleep* 1982;5:159-68.
34. Harma MI, Ilmarinen J, Knauth P, Rutenfranz J, Hanninen O. Physical training intervention in female shift workers: II. The effects of intervention on the circadian rhythms of alertness, shortterm memory, and body temperature. *Ergonomics* 1988;31:51-63.
35. George MS, Ketter TA, Post RM. SPECT and PET imaging in mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1993;54:6-13.
36. Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. *Neurobiology of CFS*. Oxford: Oxford University Press; 1998.
37. Goldstein JA. *Chronic Fatigue Syndromes: The Limbic Hypothesis*. New York: Haworth Medical Press; 1993.
38. Machale SM, Lawrie SM, Cavanagh JT, Glabus MF, Murray CL, Goodwin GM, et al. Cerebral perfusion in chronic fatigue syndrome and depression. *Br J Psychiatry* 2000;176:550-6.
39. Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM* 1995;88:767-73.
40. Whiting P, Bagnall A-M, Sowden AJ, Cornell JE, et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. *JAMA* 2001;286:1360-68.
41. DeMeirleir K, Bisbal C, Campine I, et al. A 37 kDa 25A binding protein as a potential

- biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000;108:99-105.
42. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 1994;154:2049-53.
 43. Lloyd AR, Hickie I, Peterson PK. Chronic fatigue syndrome: current concepts of pathogenesis and treatment. *Curr Clin Top Infect Dis* 1999;19:135-59.
 44. Suhadolnik RJ, Reichenbach NL, Hitzges P, Sobol RW, Peterson DL, Henry B, et al. Upregulation of the 2-5A synthetase/RNase L antiviral pathway associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S96-104.
 45. Suhadolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K, Cheney PR, Herst CV, Reichenbach NL, et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1997;17:377-85.
 46. Natelson BH, Ye N, Moul DE, Jenkins FJ, Oren DA, Tapp WN, et al. High titers of anti-Epstein-Barr virus DNA polymerase are found in patients with severe fatiguing illness. *J Med Virol* 1994;42:42-6.
 47. Mawle AC, Nisenbaum R, Dobbins JG, Gary HE, Jr., Stewart JA, Reyes M, et al. Seroepidemiology of chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Clin Infect Dis* 1995;21:1386-9.
 48. Reeves WC, Stamey FR, Black JB, Mawle AC, Stewart JA, Pellett PE. Human herpesviruses 6 and 7 in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2000;31:48-52.
 49. French HW. A Postmodern Plague Ravages Japan's Workers. *NY Times*. East Coast ed. NY; February 21, 2000. p. A4.
 50. Lerner AM, Zervos M, Dworkin HJ, Chang CH, O'Neill W. A Unified Theory of the Cause of Chronic Fatigue Syndrome. *Infect Dis Clin Prac* 1997;6:239-43.
 51. Lerner AM, Goldstein J, Chang C, et al. Cardiac involvement in patients with chronic fatigue syndrome as documented with Holter and biopsy data in Birmingham, Michigan, 1991-1993. *Infect Dis Clin Prac* 1997;6:327-33.
 52. Kort JJ, Jalonon TO. The nef protein of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) inhibits a large-conductance potassium channel in human glial cells. *Neurosci Lett* 1998;251:1-4.
 53. Fukuda J, Kurata T. Loss of membrane excitability after herpes simplex virus infection in tissue-cultured nerve cells from adult mammals. *Brain Res* 1981;211:235-41.
 54. Soave R. Cyclospora: an overview. *Clin Infect Dis* 1996;23:429- 35; quiz 36-7.
 55. Renfro L, Feder HM, Jr., Lane TJ, Manu P, Matthews DA. Yeast connection among 100 patients with chronic fatigue. *Am J Med* 1989;86:165-8.
 56. Strayer DR, Carter WA, Brodsky I, Cheney P, Peterson D, Salvato P, et al. A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(I).poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S88-95.
 57. Hersey P, Edwards A. Effect of isoprinosine on natural killer cell activity of blood mononuclear cells in vitro and in vivo. *Int J Immunopharmacol* 1984;6:315-20.
 58. Simon LN, Glasky AJ. Isoprinosine: an overview. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1963-9.
 59. Yee MF, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor -alpha therapy. *Ann Intern Med* 2001;135:27-31.
 60. Goldenberg DL. Fibromyalgia and its relation to chronic fatigue syndrome, viral illness, and immune abnormalities. *J Rheumatol* 1989;16:S91-S93.
 61. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. *JAMA* 1987;257:2782- 87.
 62. Komaroff AL. A 56-year-old woman with

- chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1997;278:1179-85.
63. Komaroff AL, Goldenberg D. The chronic fatigue syndrome: definition, current studies and lessons for fibromyalgia research. *J Rheumatol* 1989;16 Suppl 19:23-7.
 64. Komaroff AL. Clinical presentation of chronic fatigue syndrome. *Ciba Found Symp* 1993;173:43-54; discussion 54-61.
 65. Scott LV, Teh J, Reznick R, Martin A, Sohaib A, Dinan TG. Small adrenal glands in chronic fatigue syndrome: a preliminary computer tomography study. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:759-68.
 66. Gillin JC. Sleep studies in affective illness. *Psychiatric Annals* 1983;13:367-84.
 67. Montague TJ, Marrie TJ, Klassen GA, Bewick DJ, Horacek BM. Cardiac function at rest and with exercise in the chronic fatigue syndrome. *Chest* 1989;95:779-84.
 68. Kent-Braun JA, Sharma KR, Weiner MW, Massie B, Miller RG. Central basis of muscle fatigue in chronic fatigue syndrome. *Neurology* 1993;43:125-31.
 69. Plioplys AV, Plioplys S. Serum levels of carnitine in chronic fatigue syndrome: clinical correlates. *Neuropsychobiology* 1995;32:132-8.
 70. Sisto SA, LaManca J, Cordero DL, Bergen MT, Ellis SP, Drastal S, et al. Metabolic and cardiovascular effects of a progressive exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1996;100:634-40.
 71. Borman P, Celiker R, Hascelik Z. Muscle performance in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 1999;19:27-30.
 72. Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M. Force production capacity and acute neuromuscular responses to fatiguing loading in women with fibromyalgia are not different from those of healthy women. *J Rheumatol* 2000;27:1277-82.
 73. McCully KK, Natelson BH. Impaired oxygen delivery to muscle in chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Colch)* 1999;97:603-8; discussion 611-3.
 74. Salerno A, Thomas E, Olive P, Blotman F, Picot MC, Georgesco M. Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. *Clin Neurophysiol* 2000;111:994-1001.
 75. Brickman AL, Fins AI. Psychological and cognitive aspects of chronic fatigue syndrome. In: Goodnick PJ, Klimas N, editors. *Chronic Fatigue and Related Immune Deficiency Syndromes*. Washington and London: APPI; 1993. p. 67-94.
 76. Sandman CA, Barron JL, Nackoul K, Goldstein J, Fidler F. Memory deficits associated with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Biol Psychiatry* 1993;33:618-23.
 77. Marshall PS, Watson D, Steinberg P, Cornblatt B, Peterson PK, Callies A, et al. An assessment of cognitive function and mood in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1996;39:199-206.
 78. Marshall PS, Forstot M, Callies A, Peterson PK, Schenck CH. Cognitive slowing and working memory difficulties in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 1997;59:58-66.
 79. Gordon R, Michalewski HJ, Nguyen T, Gupta S, Starr A. Cortical motor potential alterations in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med* 1999;4:493-9.
 80. Grace GM, Nielson WR, Hopkins M, Berg MA. Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999;21:477-87.
 81. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York and Oxford: Oxford University Press; 1990.
 82. Jimerson DC, Insel TR, Reus VI, Kopin IJ. Increased plasma MHPG in dexamethasone-resistant depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:173-6.

83. Demitrack MA, Gold PW, Dale JK, Krahn DD, Kling MA, Straus SE. Plasma and cerebrospinal fluid monoamine metabolism in patients with chronic fatigue syndrome: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1992;32:1065-77.
84. Sarrias MJ, Martinez E, Celada P, et al. Plasma free 5HT and platelet 5HT in depression: case-control studies and the effect of antidepressant therapy. In: Schwarcz R, editor. *Kynurenine and Serotonin Pathways*. New York: Plenum Press; 1991. p. 653-8.
85. Ellis PM, Salmond C. Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1994;36:292-9.
86. Russell IJ, Bowden CL, Michalek J, et al. Imipramine receptor density on platelets with fibrositis syndrome: Correlation to disease severity and response to therapy. *Arthritis Rheum* 1987;30:S63(Abstract).
87. Kravitz HM, Katz R, Kot E, Helmke N, Fawcett J. Biochemical clues to a fibromyalgia-depression link: imipramine binding in patients with fibromyalgia or depression and in healthy controls. *J Rheumatol* 1992;19:1428-32.
88. Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. Pain and allodynia/ hyperalgesia induced by intramuscular injection of serotonin in patients with fibromyalgia and healthy individuals. *Pain* 2000;85:31-9.
89. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999;6:433-9.
90. Klein R, Bansch M, Berg PA. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:593-8.
91. Klein R, Berg PA. A comparative study on antibodies to nucleoli and 5-hydroxytryptamine in patients with fibromyalgia syndrome and tryptophan-induced eosinophilia-myalgia syndrome. *Clin Invest* 1994;72:541-9.
92. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg NC, et al. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:2675-80.
93. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lazaro MA, Rosemffet MG, Brusco LI, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000;19:9-13.
94. Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999;26:1564-9.
95. Demitrack MA. Neuroendocrine research strategies in chronic fatigue syndrome. In: Goodnick PJ, Klimas N, editors. *Chronic Fatigue and Related Immune Deficiency Syndromes*. Washington and London: APPI; 1993. p. 45-66.
96. Scott LV, Dinan TG. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome: focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Funct Neurol* 1999;14:3-11.
97. Scott LV, Dinan TG. Urinary free cortisol excretion in chronic fatigue syndrome, major depression and in healthy volunteers. *J Affect Disord* 1998;47:49-54.
98. Scott LV, Salahuddin F, Cooney J, Svec F, Dinan TG. Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome, in depression and in health. *J Affect Disord* 1999;54:129-37.
99. De Becker P, De Meirleir K, Joos E, Campine I, Van Steenberge E, Smits J, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) response to i.v. ACTH in patients with chronic fatigue syndrome. *Horm Metab Res* 1999;31:18-21.
100. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. The low dose ACTH test in chronic fatigue syndrome and

- in health. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:733-7.
101. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:450-7.
 102. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1999;106:534-43.
 103. Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, Gonzalez M, Silva H, Garcia-Pesquera F, et al. The growth hormone (GH)-releasing hormone-GH-insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3378-81.
 104. Cleare AJ, Sookdeo SS, Jones J, O'Keane V, Miell JP. Integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor system is maintained in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1433-9.
 105. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J. Orthostatic intolerance in adolescent chronic fatigue syndrome. *Pediatrics* 1999;103:116-21.
 106. Schondorf R, Benoit J, Wein T, Phaneuf D. Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *J Auton Nerv Syst* 1999;75:192-201.
 107. LaManca JJ, Peckerman A, Walker J, Kesil W, Cook S, Taylor A, et al. Cardiovascular response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol* 1999;19:111-20.
 108. Schwartz RB, Komaroff AL, Garada BM, Gleit M, Doolittle TH, Bates DW, et al. SPECT imaging of the brain: comparison of findings in patients with chronic fatigue syndrome, AIDS dementia complex, and major unipolar depression. *Am J Roentgenol* 1994;162:943-51.
 109. Cope H, Pernet A, Kendall B, David A. Cognitive functioning and magnetic resonance imaging in chronic fatigue. *Br J Psychiatry* 1995;167:86-94.
 110. Kwiatak R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 2000;43:2823-33.
 111. Lekander M, Fredrikson M, Wik G. Neuroimmune relations in patients with fibromyalgia: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett* 2000;282:193-6.
 112. Stein M, Miller AH, Trestman RL. Depression, the immune system, and health and illness. Findings in search of meaning. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:171-7.
 113. Lloyd AR, Wakefield D, Hickie I. Immunity and the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. *Ciba Found Symp* 1993;173:176-87; discussion 187-92.
 114. Barker E, Fujimura SF, Fadem MB, Landay AL, Levy JA. Immunologic abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S136-41.
 115. Nasralla M, Haier J, Nicolson GL. Multiple mycoplasmal infections detected in blood of patients with chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:859-65.
 116. Wallace HL, 2nd, Natelson B, Gause W, Hay J. Human herpesviruses in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:216-23.
 117. Goodnick PJ, Sandoval R. Treatment of chronic fatigue syndrome and related disorders: immunological approaches. In: Goodnick PJ, Klimas N, editors. *Chronic Fatigue and Related Immune Deficiency Disorders*. Washington and London: AAPI; 1993. p. 108-29.
 118. Straus SE, Dale JK, Tobi M, Lawley T, Preble O, Blaes RM, et al. Acyclovir treatment

- of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1988;319:1692-8.
119. DuBois RE. Gamma globulin therapy for chronic mononucleosis syndrome. *AIDS Res* 1986;2 Suppl 1:S191-5.
 120. Peterson PK, Shepard J, Macres M, Schenck C, Crosson J, Rechtman D, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990;89:554-60.
 121. Lloyd A, Hickie I, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. A doubleblind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990;89:561-8.
 122. Behan PO, Behan WM, Horrobin D. Effect of high doses of essential fatty acids on the postviral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990;82:209-16.
 123. Sklar SH. Old drug with new application being tested as CEBV remedy. *Chronic Fatigue Immune Deficiency Syndrome* 1988:6-7.
 124. Peterson DL, Strayer DR, Bastein S, et al. Clinical improvements obtained with Ampligen in patients with severe chronic fatigue syndrome and associated encephalopathy. In: Hyde B, editor. *The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalitis / Chronic Fatigue Syndrome*. Ottawa: Nightingale Research Foundation; 1992. p. 634-38.
 125. Kaslow JE, Rucker L, Onishi R. Liver extract-folic acid/cyanocobalamin vs placebo for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149:2501-3.
 126. Steinbach TL, Hermann WJ, Jr. The treatment of CFIDS with kutapressin. *Chronic Fatigue Immune Deficiency Syndrome* 1990:25-30.
 127. Ericsson AD. Oral Alpha Interferon: Clinical Studies of Neuromuscular Disease. Orange, California: G & S; 1991.
 128. Plioplys AV, Plioplys S. Amantadine and L-carnitine treatment of Chronic Fatigue Syndrome. *Neuropsychobiology* 1997;35:16-23.
 129. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M, et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1061-6.
 130. Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O'Keane V, Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet* 1999;353:455-8.
 131. Scharf MB, Hauck M, Stover R, McDannold M, Berkowitz D. Effect of gamma-hydroxybutyrate on pain, fatigue, and the alpha sleep anomaly in patients with fibromyalgia. Preliminary report. *J Rheumatol* 1998;25:1986-90.
 132. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazze L, Jr., Birkmayer GD, Bellanti JA. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:185-91.
 133. Warren G, McKendrick M, Peet M. The role of essential fatty acids in chronic fatigue syndrome. A case- controlled study of red-cell membrane essential fatty acids (EFA) and a placebocontrolled treatment study with high dose of EFA. *Acta Neurol Scand* 1999;99:112-6.
 134. Bou-Holaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins H. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1995;274:961-7.
 135. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, McKenzie R, Anand R, Sharma G, et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:52-9.
 136. Goodnick PJ, Sandoval R. Psychotropic

- treatment of chronic fatigue syndrome and related disorders. *J Clin Psychiatry* 1993;54:13-20.
137. Wysenbeek AJ, Mor F, Lurie Y, Weinberger A. Imipramine for the treatment of fibrositis: a therapeutic trial. *Ann Rheum Dis* 1985;44:752-3.
 138. Carette S, Oakson G, Guimont C, Steriade M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1995;38:1211-7.
 139. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986;29:655-9.
 140. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29:1371-7.
 141. Scudds RA, McCain GA, Rollman GB, Harth M. Improvements in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline. *J Rheumatol* 1989;16 Suppl 19:98-103.
 142. Gracious B, Wisner KL. Nortriptyline in chronic fatigue syndrome: a double blind, placebo- controlled single case study. *Biol Psychiatry* 1991;30:405-8.
 143. Bibolotto E, Borghi C, Paculli E, et al. The management of fibrositis: a double-blind comparison of maprotyline, clomipramine, and placebo. *Clinical Trials Journal* 1986;23:269-80.
 144. Malley PG, Jackson JL, Santoro J, et al. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J Fam Pract* 1999;48:980-90.
 145. Arnold LM, Keck PE, Jr., Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000;41:104-13.
 146. Gantz NM, Holmes GP. Treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Drugs* 1989;38:855-62.
 147. Natelson BH, Cheu J, Pareja J, Ellis SP, Policastro T, Findley TW. Randomized, double blind, controlled placebo-phase in trial of low dose phenelzine in the chronic fatigue syndrome. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124:226-30.
 148. Natelson BH, Cheu J, Hill N, Bergen M, Korn L, Denny T, et al. Single-blind, placebo phase-in trial of two escalating doses of selegiline in the chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1998;37:150-4.
 149. Hickie IB, Wilson AJ, Wright JM, Bennett BK, Wakefield D, Lloyd AR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. *Br J Clin Psychiatry* 2000;61:643-8.
 150. Goodnick PJ. Bupropion in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry* 1990;147:1091.
 151. Goodnick PJ, Sandoval R, Brickman A, Klimas NG. Bupropion treatment of fluoxetine-resistant chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1992;32:834-8.
 152. Geller SA. Treatment of fibrositis with fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Am J Med* 1989;87:594-5.
 153. Finestone DH, Ober SK. Fluoxetine and fibromyalgia. *JAMA* 1990;264:2869-70.
 154. Klimas NG, Morgan R, Van Riel F, et al. Observations regarding use of an antidepressant fluoxetine in chronic fatigue syndrome. In: Goodnick PJ, Klimas NG, editors. *Chronic Fatigue and Related Immune Deficiency Disorders*. Washington and London: APPI; 1993. p. 85-108.
 155. Lynch S, Seth R, Montgomery S. Antidepressant therapy in the chronic fatigue syndrome. *Br J Gen Pract* 1991;41:339-42.
 156. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994;23:255-9.
 157. Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG, Vreden SG, Hoofs MP, Fennis JF, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled

- study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1996;347:858-61.
158. Syuertsen R. Sertraline treatment of fibromyalgia. Paper presented at: 8th ENCP meeting; September 20th - October 4th, 1995; Venice, Italy.
 159. Behan PO, Haniffah BAG, Doogan DP, et al. A pilot study of sertraline for the treatment of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994;18:S111.
 160. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995;61:445-9.
 161. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Eur J Pain* 2000;4:27-35.
 162. Goodnick PJ. Treatment of chronic fatigue syndrome with venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1996;153:294.
 163. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE, Jr. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998;39:14-17.
 164. Dyson E. Venlafaxine and fibromyalgia. *NZ Med J* 2000;113:87.
 165. Goodnick PJ, Jorge CM. Treatment of chronic fatigue syndrome with nefazodone. *Am J Psychiatry* 1999;156:797-8.
 166. Hickie I. Nefazodone for patients with chronic fatigue syndrome. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:278-80.
 167. Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP, Drosos AA. Treatment of fibromyalgia with tropisetron, a 5HT₃ serotonin antagonist: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000;19:6-8.
 168. Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991;34:552-60.
 169. Tavoni A, Vitali C, Bombardier S, Pasero G. Evaluation of Sadenosylmethionine in primary fibromyalgia. A double-blind crossover study. *Am J Med* 1987;83:107-10.
 170. Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, Azzolini V. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 1990;18:201-9.
 171. Puttini PS, Caruso I. Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-tryptophan: a 90-day open study. *J Int Med Res* 1992;20:182-9.
 172. Tyber MA. Lithium carbonate augmentation therapy in fibromyalgia. *CMAJ* 1990;143:902-4.
 173. Masand PS, Tesar GE. Use of stimulants in the medically ill. *Psychiatric Clinics of North America* 1996;19:515-47.
 174. Gerner R. Systematic treatment approach to depression and treatment resistant depression. *Psychiatric Annals* 1983;13:37-49.
 175. Stoll AL, Pillay SS, Diamond L, Workum SB, Cole JO. Methylphenidate augmentation of serotonin selective reuptake inhibitors: a case series. *J Clin Psychiatry* 1996;57:72-6.
 176. Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61:378-81.
 177. Disdier P, Genton P, Milandre C, Bernard PM, Millet Y. Fibrositis syndrome and narcolepsy. *J Rheumatol* 1993;20:888-9.
 178. McEntee W, Oxman T, Ko G, et al. The effects of sertraline on cognition in depressed geriatric patients. NCDEU Annual Meeting. Boca Raton, Florida; May 1996:Poster 65.
 179. Grafman J. Neuropsychological Features of Chronic Fatigue Syndrome. In: Straus SE, Hawton K, Salkovskis P, et al, editors. *Chronic Fatigue Syndrome*; 1994. p. 263-83.

180. DeLuca J, Johnson SK, Beldowicz D, Natelson BH. Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:38-43.
181. Krupp LB, Sliwinski M, Masur DM, Friedberg F, Coyle PK. Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994;51:705-10.
182. Abbey SE. Psychopharmacology and Chronic Fatigue Syndrome. In: Straus SE, editor. *Chronic Fatigue Syndrome*; 1994. p. 405-35.
183. Butler S, Chalder T, Ron M, et al. Cognitive behavior therapy in chronic fatigue syndrome. *Journal of Neurological Neurosurg Psychiatry* 1991;54:546-60.
184. Sharpe M. Cognitive - Behavioral Therapy and the Treatment of Chronic Fatigue. In: Straus SE, editor. *CFS*; 1994. p. 435 - 53.
185. Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, Elving LD, de Boo TM, Severens JL, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:841-7.
186. Stores G, Fry A, Crawford C. Sleep abnormalities demonstrated by home polysomnography in teenagers with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 1998;45:85-91.
187. Sharpley A, Clements A, Hawton K, Sharpe M. Do patients with "pure" chronic fatigue syndrome (neurasthenia) have abnormal sleep? *Psychosom Med* 1997;59:592-6.
188. Morriss RK, Wearden AJ, Battersby L. The relation of sleep difficulties to fatigue, mood and disability in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 1997;42:597-605.
189. Fischler B, Le Bon O, Hoffmann G, Cluydts R, Kaufman L, De Meirleir K. Sleep anomalies in the chronic fatigue syndrome. A comorbidity study. *Neuropsychobiology* 1997;35:115-22.
190. Manu P, Lane TJ, Matthews DA, Castriotta RJ, Watson RK, Abeles M. Alpha-delta sleep in patients with a chief complaint of chronic fatigue. *South Med J* 1994;87:465-70.
191. Buchwald D, Pascualy R, Bombardier C, Kith P. Sleep disorders in patients with chronic fatigue. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S68-72.
192. Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and practice of sleep medicine. 2 ed. PA: WB Saunders; 1994.
193. Swanson J. Sleep disorders sourcebook. Detroit: Omnigraphics; 1999.
194. Williams DC. Periodic limb movements of sleep and the restless legs syndrome. *Va Med Q* 1996;123:260-5.
195. Ambrogetti A, Olson LG. Consideration of narcolepsy in the differential diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Med J Aust* 1994;160:426-9.
196. Arnold C. Get a good night's sleep. NY: Simon & Schuster; 1996.
197. Armstrong S. Melatonin as a chronobiotic for circadian insomnia: Clinical observations and animal models. *Adv Exp Med Biol* 1989;460:283-87.
198. Nagtegaal JE, Laurant MW, Kerkhof GA, Smits MG, van der Meer YG, Coenen AM. Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome. *J Psychosom Res* 2000;48:45-50.
199. Dorn M. [Efficacy and tolerability of Baldrian versus oxazepam in non-organic and non-psychiatric insomniacs: a randomised, double-blind, clinical, comparative study]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000;7:79-84.
200. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:47-53.
201. 5-hydroxytryptophan. *Altern Med Rev* 1998;3:224-6.

202. The Natural Pharmacy Revised: Prima Publishing; 1999.
203. The A-Z guide to drug, herb and vitamin interactions: Prima Publishing; 1999.
204. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-5.
205. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46:1470.
206. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, et al. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:263-75.
207. Syncope: Mechanisms and Management. Armonk, NY: Futura; 1998.
208. Kapur WN. Hypotension and Syncope. In: Braunwald, editor. Heart Disease. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 875-86.
209. Reisdorff EJ, Prodinger RJ. Sudden cardiac death in the athlete. *Emerg Med Clin North Am* 1998;16:281-94.
210. Samoil D, Grubb BP, Kip K, Kosinski DJ. Head-upright tilt table testing in children with unexplained syncope. *Pediatrics* 1993;92:426-30.
211. Lewis T. A lecture on vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism: With comments on Gower's and Nothnagel's syndrome. *Br Med J* 1932;1:873-76.
212. Gastaut H, Fisher-Williams M. Electroencephalographic study of syncope, its differentiation from epilepsy. *Lancet* 1957;2:1018-25.
213. Grubb BP, Gerard G, Roush K, Temesy-Armos P, Elliott L, Hahn H, et al. Differentiation of convulsive syncope and epilepsy with head-up tilt testing. *Ann Intern Med* 1991;115:871-6.
214. Oberg B, Thoren P. Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat. A possible cause of the vaso-vagal reaction. *Acta Physiol Scand* 1972;85:164-73.
215. Liu JE, Hahn RT, Stein KM, Markowitz SM, Okin PM, Devereux RB, et al. Left ventricular geometry and function preceding neurally mediated syncope. *Circulation* 2000;101:777-83.
216. Rowell LB, Seals DR. Sympathetic activity during graded central hypovolemia in hypoxemic humans. *Am J Physiol* 1990;259:H1197-206.
217. Low PA, Novak V, Spies JM, Novak P, Petty GW. Cerebrovascular regulation in the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Am J Med Sci* 1999;317:124-33.
218. Axelrod FB. Familial Dysautonomia. Philadelphia: WB Saunders; 1993.
219. MacLean AR, Allen EV. Orthostatic Hypotension and orthstatic tachycardia: Treatment with the "head-up" bed. *JAMA* 1940;115:2162-67.
220. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology* 1993;43:132-7.
221. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, Benarroch EE, Shen WK, Schondorf R, et al. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* 1995;45:S19-25.
222. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2205-12.
223. Jacob G, Shannon JR, Black B, Biaggioni I, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM, et al. Effects of volume loading and pressor agents in idiopathic orthostatic tachycardia. *Circulation* 1997;96:575-80.
224. Streeten DH, Anderson GH, Jr., Richardson R, Thomas FD. Abnormal orthostatic changes in

- blood pressure and heart rate in subjects with intact sympathetic nervous function: evidence for excessive venous pooling. *J Lab Clin Med* 1988;111:326-35.
225. Streeten DH. Pathogenesis of hyperadrenergic orthostatic hypotension: Evidence of disordered venous innervation exclusively in the lower limbs. *J Clin Invest* 1990;86:1582-88.
226. Robertson D. The epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance. *Am J Med Sci* 1999;317:75-77.
227. Patarca R, Klimas NG, Lugtendorf S, Antoni M, Fletcher MA. Dysregulated expression of tumor necrosis factor in chronic fatigue syndrome: interrelations with cellular sources and patterns of soluble immune mediator expression. *Clin Infect Dis* 1994;18 Suppl 1:S147-53.
228. Stewart J, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J. Neurally mediated hypotension and autonomic dysfunction measured by heart rate variability during head-up tilt testing in children with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res* 1998;8:221-30.
229. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A, Munoz J. Patterns of orthostatic intolerance: the orthostatic tachycardia syndrome and adolescent chronic fatigue. *J Pediatr* 1999;135:218-25.
230. Stewart JM. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatr Res* 2000;48:218-26.
231. Streeten DH, Scullard TF. Excessive gravitational blood pooling caused by impaired venous tone is the predominant non-cardiac mechanism of orthostatic intolerance. *Clin Sci (Colch)* 1996;90:277-85.
232. Brown CM, Hainsworth R. Assessment of capillary fluid shifts during orthostatic stress in normal subjects and subjects with orthostatic intolerance. *Clin Auton Res* 1999;9:69-73.
233. Gow BS. Circulatory correlates: vascular impedance, resistance, and capacity. In: Bohr DF, Somlyo AP, Sparks HV, Jr., editors. *Handbook of Physiology The Cardiovascular System: Vasc Smooth Muscle* [sect 2, vol II]. Bethesda, MD: American Physiologic Society; 1980. p. 353-408.
234. Rothe CF. Venous system: Physiology of the capacitance vessels. In: Shepherd JT, Abboud FM, Geiger SR, editors. *Handbook of Physiology The Cardiovascular System: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow* [sect 22, vol III, part 1]. Bethesda, MD: American Physiologic Society; 1983. p. 397-452.
235. Rowell LB. *Human Circulation: Regulation during Physical Stress*. New York: Oxford University Press; 1986.
236. Brown CM, Hainsworth R. Forearm vascular responses during orthostatic stress in control subjects and patients with posturally related syncope. *Clin Auton Res* 2000;10:57-61.
237. Streeten DH, Anderson GH, Jr. The role of delayed orthostatic hypotension in the pathogenesis of chronic fatigue. *Clin Auton Res* 1998;8:119-24.
238. Rowe PC, Bou-Halaigah I, Kan JS, Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? *Lancet* 1995;345:623-4.
239. De Lorenzo F, Hargreaves J, Kakkar VV. Possible relationship between chronic fatigue and postural tachycardia syndromes. *Clin Auton Res* 1996;6:263-4.
240. Freeman R, Komaroff AL. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am J Med* 1997;102:357-64.
241. Schondorf R, Freeman R. The importance of orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 1999;317:117-23.
242. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Kip K, Brewster P. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope

- in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:490-4.
243. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Temesy-Armos P, Akpunonu B. The use of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of recurrent syncope due to carotid sinus hypersensitivity unresponsive to dual chamber cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1434-6.
244. Goldenberg DL, Simms RW, Geiger A, Komaroff AL. High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. *Arthritis Rheum* 1990;33:381-7.
245. Croft P, Schollum J, Silman A. Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ* 1994;309:696-9.
246. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
247. Smith HA. Fibrositis as a disorder of pain modulation. *Clinics of Rheumatic Diseases* 1979;5:823-32.
248. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
249. Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal levels of substance P in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1994;37:1593-601.
250. Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: Evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis* 1997;56:268.
251. Kang Y-K, Russell UJ, Virpaio GA, et al. Low urinary 5-hydroxyindoleacetic acid in fibromyalgia syndrome: evidence in support of a serotonin-deficiency pathogenesis. *Myalgia* 1998;1:14-21.
252. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:5308-13.
253. Uvegas JM, Parker JC, Small KL, et al. Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome: Relationship to pain, life stress, and sleep disturbance. *Arthritis and Rheumatism* 1990;33:1279.
254. Wolfe F, Russell IJ, Virpaio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997;24:555-9.
255. Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1996;23:1255-62.
256. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986;15:165-73.
257. Lane RJ, Barrett MC, Woodrow D, Moss J, Fletcher R, Archard LC. Muscle fibre characteristics and lactate responses to exercise in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:362-7.
258. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998;104:227-31.
259. Park JH, Phothisat P, Oates CT, Hernanz-Schulman M, Olsen NJ. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998;41:406-13.
260. Olsen NJ, Park JH. Skeletal Muscle Abnormalities in patients with fibromyalgia syndrome. *American Journal of Medical Science* 1998;351:315-58.
261. Bennett RM, Cook DM, Clark SR,

- Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:1384-9.
262. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:267-84.
263. Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrack MA. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996;10:365-78.
264. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988;32:21-6.
265. Russell IJ, Fletcher EM, ViVipraio GA, et al. Cerebral spinal fluid substance P in fibromyalgia changes and chronic fatigue syndrome CSFSP over time parallel changes in clinical activity. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1998;6:77.
266. Bradley LA, McKendree-Smith NL, Alarcon GS. Pain complaints in patients with fibromyalgia versus chronic fatigue syndrome. *Curr Rev Pain* 2000;4:148-57.
267. Bradley LA, Sotolongo A, Alarcon GS, et al. Dolorimeter stimulation elicits abnormal pain sensitivity and regional cerebral blood flow (rCBF) in the right cingulate cortex (CC) as well as passive coping strategies in non-depressed patients with fibromyalgia (FM). *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:S342.
268. Mountz JM, Bradley LA, Model JG, et al. Fibromyalgia in women: Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and caudate nucleus. *Arthritis and Rheumatism* 1995;38:926-38.
269. Itzhak R, Rosenbaum M, Jochana N, et al. Cardiovascular response to upright tilt differs in FMS from CFS. *Arthritis and Rheumatism* 2000;23:S209.
270. Clauw DJ, Heshmat Y, Groner K, et al. Heart rate variability as a measure of autonomic function in patients with fibromyalgia. 1996;39.
271. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia--a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998;25:145-8.
272. McCain GA, Bell DA, Mai FM, Halliday PD. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1988;31:1135-41.
273. Ferraccioli G, Ghirelli L, Scita F, Nolli M, Mozzani M, Fontana S, et al. EMG-biofeedback training in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1987;14:820-5.
274. Goldenberg DL, Kaplan KH, Nadeau MG, et al. A controlled study of a stress-reduction, cognitive-behavioral treatment program in fibromyalgia. *J Musculoskel Pain* 1994;2:53-66.
275. Lichtbroun AS, Smith RB, Mei-Ming CR. Cranioelectric Stimulation in FMS. *J Clin Rheum* 2001;7:72-78.
276. Deluze C, Bosia L, Zirbs A, Chantraine A, Vischer TL. Electroacupuncture in fibromyalgia: results of a controlled trial. *BMJ* 1992;305:1249-52.
277. Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, Andrews RP, Clark SR, Scarola JA. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum* 1988;31:1535-42.
278. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994;37:32-40.
279. Girodano N, Geraci S, Santacroce C, et al. Efficacy and telerability of paroxetine in patients

- with fibromyalgia syndrome: A single-blind study. *Curr Ther Res Clin Exp* 1999;60:696-702.
280. Goldenberg DL, Mayskiy M, Mossey CJ, et al. The independent and combined efficacy of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 1995;38 Suppl:S229.
281. Hench PK, Cohen R, Migler MM. Fibromyalgia: Effects of amitriptyline, temazepam and placebo on pain and sleep. *Arthritis and Rheumatism* 1989;32.
282. Vaeroy H, Abrahamsen A, Forre O, Kass E. Treatment of fibromyalgia (fibrositis syndrome): a parallel double blind trial with carisoprodol, paracetamol and caffeine (Somadril comp) versus placebo. *Clin Rheumatol* 1989;8:245-50.
283. Tavoni A, Jeracitano G, Cirigliano G. Evaluation of Sadenosylmethionine in secondary fibromyalgia: a double- blind study. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:106-7.
284. Volkmann H, Norregaard J, Jacobsen S, Danneskiold-Samsøe B, Knoke G, Nehrdich D. Double-blind, placebo-controlled crossover study of intravenous S- adenosyl-L-methionine in patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1997;26:206-11.
285. Russell IJ, Kamin H, Segar D, et al. Efficacy of Ultram treatment of fibromyalgia syndrome preliminary analysis of a multicenter randomized placebo controlled study. *Arthritis and Rheumatism* 1997;40S:S117.
286. Bennett R, Silverman S. Bennett & Silverman Debate Opioids: Who Knows Best? Fibromyalgia Network Newsletter; 2000. p. 6-7.
287. Kennedy MJ, Goldenberg DL, Felson DT. A perspective longterm study of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 1994;37:S213.
288. Felson DT, Goldenberg DL. A natural history of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 1986;29:1522-26.
289. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:2129-37.
290. Harlow BL, Signorello LB, Hall JE, Dailey C, Komaroff AL. Reproductive correlates of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105:94S-99S.
291. Reyes M, et al. Risk factors for CFS. *J Chronic Fatigue Syndrome* 1996;2:17-33.
292. Studd J, Panay N. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1996;348:1384.
293. Muse KN, et al. The premenstrual syndrome. Effects of 'medical ovariectomy'. *NE Journal of Medicine* 1984;311:1345-49.
294. Ashby CR, Jr., Carr LA, Cook CL, Steptoe MM, Franks DD. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 1988;24:225-33.
295. Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52:290-3.
296. Manu P. The pharmacotherapy of common functional syndromes: Hawthorn Press, Inc.; 2000.
297. Chalker L. Interstitial cystitis. *The CFIDS Chronicle*; 1996. p. 72.
298. Wookey C. Myalgic Encephalomyelitis: Crown Helm; 1986.
299. Jessop C. Clinical Features & Possible Etiology of CFIDS. *The CFIDS Chronicle*; 1991. p. 71.
300. Crean EA. CFIDS and Anesthesia: What are the risks? *The CFIDS Chronicle*; Winter, 2000. p. 11-13.
301. McHaourab A, Mazzeo AJ, May JA, Pagel PS. Perioperative considerations in a patient with orthostatic intolerance syndrome. *Anesthesiology* 2000;93:571-3.
302. Poole J, Herrell R, Ashton S, Goldberg J, Buchwald D. Results of isoproterenol tilt table testing in monozygotic twins discordant for

- chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 2000;160:3461-8.
303. Shepherd C. Living with M.E.: Cedar; 1993.
304. Ginsburg KS, Kundsins RB, Walter CW, Schur PH. Ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1992;35:429-33.
305. Nelson-Percy C, de Swiet M. Corticosteroids for the Treatment of Hyperemesis Gravidarum. *BRit J Obstet & Gynaec* 1994;101:1013-15.
306. Johnson H. Osler's Web. New York: Crown Publishers, Inc.; 1996.
307. Gregoire AJP, et al. Transdermal oestrogen is an effective treatment for severe postnatal depression. *Lancet* 1996;347:930-33.
308. Freeman RK, Briggs GG, Yaffee SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 5th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 1998.
309. Shepherd C. Living with M.E.: Vermilion; 1999.
310. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-6.
311. American Gastroenterological Association medical position statement: irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:2118-9.
312. Dalton CB, Drossman DA. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Am Fam Physician* 1997;55:875-80, 83-5.
313. Lashner BA. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:467-74.
314. Levine JB, Lukawski-Trubish D. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:633-46.
315. Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 2:15-30.
316. Azpiroz F. Dimensions of gut dysfunction in irritable bowel syndrome: altered sensory function. *Can J Gastroenterol* 1999;13 Suppl A:12A-14A.
317. Toner BB, Akman D. Gender role and irritable bowel syndrome: literature review and hypothesis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:11-6.
318. Moore J, Barlow D, Jewell D, Kennedy S. Do gastrointestinal symptoms vary with the menstrual cycle? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1322-5.
319. Krilov LR, Fisher M, Friedman SB, Reitman D, Mandel FS. Course and outcome of chronic fatigue in children and adolescents. *Pediatrics* 1998;102:360-6.
320. Rangel L, Garraalda ME, Levin M, Roberts H. The course of severe chronic fatigue syndrome in childhood. *J R Soc Med* 2000;93:129-34.
321. Garraalda E, Rangel L, Levin M, Roberts H, Ukoumunne O. Psychiatric adjustment in adolescents with a history of chronic fatigue syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1515-21.
322. Carter BD, Marshall GS. New developments: diagnosis and management of chronic fatigue in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr* 1995;25:281-93.
323. Marshall GS, Carger BD. Chronic fatigue syndrome. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. NY: Churchill Livingstone; 1997. p.1118-28.
324. Stein MT, First LR, Friedman SB. Twelve-year-old girl with chronic fatigue, school absence, and fluctuating somatic symptoms. *J Dev Behav Pediatr* 1998;19:196-201.
325. Fisher G, Straus SE, Oleske JM. Chronic Fatigue Syndrome. New York: Warner Books, Inc.; 1989.
326. Lane TJ, Matthews DA, Manu P. The low

- yield of physical examinations and laboratory investigations of patients with chronic fatigue. *Am J Med Sci* 1990;299:313-8.
327. Linde A, Andersson B, Svenson SB, Ahrne H, Carlsson M, Forsberg P, et al. Serum levels of lymphokines and soluble cellular receptors in primary Epstein-Barr virus infection and in patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis* 1992;165:994-1000.
328. Lloyd A, Hickie I, Brockman A, Dwyer J, Wakefield D. Cytokine levels in serum and cerebrospinal fluid in patients with chronic fatigue syndrome and control subjects. *J Infect Dis* 1991;164:1023-4.
329. Mawle AC, Nisenbaum R, Dobbins JG, Gary HE, Jr., Stewart JA, Reyes M, et al. Immune responses associated with chronic fatigue syndrome: a case- control study. *J Infect Dis* 1997;175:136-41.
330. Podell R. "Doctor, why am I so tired?". NY: Phards; 1988.
331. Dobbins JG, Randall B, Reyes M, et al. The prevalence of chronic fatiguing illnesses among adolescents in the United States. *J Chron Fatigue Synd* 1997;3:15-27.
332. Dowsett EG, Colby J. Long-term sickness absence due to ME/CFS in UK schools: An epidemiological study with medical and educational implications. *J Chronic Fatigue Syndrome* 1997;3:29-42.
333. Farmer A, Scourfield J, Martin N, Cardno A, McGuffin P. Is disabling fatigue in childhood influenced by genes? *Psychol Med* 1999;29:279-82.
334. Tomoda A, Miike T, Yamada E, Honda H, Moroi T, Ogawa M, et al. Chronic fatigue syndrome in childhood. *Brain Dev* 2000;22:60-4.
335. DuBois RE, Seeley JK, Brus I, Sakamoto K, Ballow M, Harada S, et al. Chronic mononucleosis syndrome. *South Med J* 1984;77:1376-82.
336. Marshall GS, Gesser RM, Yamanishi K, Starr SE. Chronic fatigue in children: clinical features, Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 serology and long term follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:287-90.
337. Plioplys AV. Chronic fatigue syndrome should not be diagnosed in children. *Pediatrics* 1997;100:270-1.
338. Tobi M, Straus SE. Chronic mononucleosis-a legitimate diagnosis. *Postgraduate Medicine* 1988;83:69-78.
339. Ayres JG, Flint N, Smith EG, Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, et al. Post-infection fatigue syndrome following Q fever. *Qjm* 1998;91:105-23.
340. Bruno RL, Creange SJ, Frick NM. Parallels between post-polio fatigue and chronic fatigue syndrome: a common pathophysiology? *Am J Med* 1998;105:66S-73S.
341. Cope H, Mann A, Pelosi A, David A. Psychosocial risk factors for chronic fatigue and chronic fatigue syndrome following presumed viral illness: a case-control study. *Psychol Med* 1996;26:1197-209.
342. Diaz-Mitoma F, Vanast WJ, Tyrrell DL. Increased frequency of Epstein-Barr virus excretion in patients with new daily persistent headaches. *Lancet* 1987;1:411-5.
343. Frick NM, Bruno RL. Post-polio sequelae: physiological and psychological overview. *Rehabil Lit* 1986;47:106-11.
344. Jacobson SK, Daly JS, Thorne GM, McIntosh K. Chronic parvovirus B19 infection resulting in chronic fatigue syndrome: case history and review. *Clin Infect Dis* 1997;24:1048-51.
345. Jones JF, et al. Evidence for active Epstein-Barr virus infection inpatients with persistent, unexplained illness: Elevated anti-early antigen antibodies. *Annals of Internal Med* 1985;102:1-7.
346. Itoh Y, Hamada H, Imai T, Seki T, Igarashi T, Yuge K, et al. Antinuclear antibodies in children

- with chronic nonspecific complaints. *Autoimmunity* 1997;25:243-50.
347. Karas B, Grubb BP, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a potentially treatable cause of chronic fatigue, exercise intolerance, and cognitive impairment in adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:344-51.
348. Knobeloch L, Jackson R. Recognition of chronic carbon monoxide poisoning. *Wmj* 1999;98:26-9.
349. Kruesi MJ, Dale J, Straus SE. Psychiatric diagnoses in patients who have chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;50:53-6.
350. Lane TJ, Manu P, Matthews DA. Depression and somatization in the chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1991;91:335-44.
351. Manu P, Matthews DA, Lane TJ. The mental health of patients with a chief complaint of chronic fatigue: A prospective evaluation and follow-up. *Arch Intern Med* 1988;148:2213-7.
352. Miller HR, Williamson CJ. Coping with chronic illness. Paper presented at: New Jersey CFS Association Conference, 1998; Long Branch, NJ.
353. Piper BF, Lindsey AM, Dodd MJ, et al. The development of an instrument to measure the subjective dimension of fatigue. In: Funk S, Tournquist, PM, Campagne, MT et al., editor. *Management of Pain, Fatigue and Nausea*. NY: Springer; 1989. p. 199-208.
354. Rowe PC, Barron DF, Calkins H, Maumenee IH, Tong PY, Geraghty MT. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr* 1999;135:494-9.
355. Marcovitch H. Managing chronic fatigue syndrome in children. *BMJ* 1997;314:1635-6.
356. Wilson AJ, Hickie I, Lloyd A, et al. The treatment of chronic fatigue syndrome: Science and speculation. *Am J Med* 1994;96:544-50.
357. Wright JB, Beverley DW. Chronic fatigue syndrome. *Arch Dis Child* 1998;79:368-74.
358. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993;37:753-62.
359. Wessley S, Chalder T, Hirsch S, et al. Psychological symptoms, somatic symptoms, and psychiatric disorder in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: A prospective study in the primary care setting. *Am J Psychiatry* 1996;153:1050-59.
360. Olson GB, Kanaan MN, Gersuk GM, Kelley LM, Jones JF. Correlation between allergy and persistent Epstein-Barr virus infections in chronic-active Epstein-Barr virus-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:308-14.
361. Bobila R, et al. IV gammaglobulin and chronic Epstein-Barr virus infection. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:232.
362. Rowe KS. Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *J Psychiatr Res* 1997;31:133-47.
363. Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, Tymms K, Wakefield D, Dwyer J, et al. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1997;103:38-43.
364. Fry AM, Martin M. Cognitive idiosyncrasies among children with the chronic fatigue syndrome: anomalies in self-reported activity levels. *J Psychosom Res* 1996;41:213-23.
365. Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 1990;156:534-40.
366. Hotopf M, Noah N, Wessely S. Chronic fatigue and minor psychiatric morbidity after viral meningitis: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:504-9.
367. Levine PH. Epidemiologic advances in chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res*

- 1997;31:7-18.
368. Pelcovitz D, Septimus A, Friedman SB, Krilov LR, Mandel F, Kaplan S. Psychosocial correlates of chronic fatigue syndrome in adolescent girls. *J Dev Behav Pediatr* 1995;16:333-8.
369. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
370. CFIDS in children Part II: Management of school-related problems. The CFIDS Chronicle; 1989.
371. Bell DS. Chronic fatigue syndrome in children and adolescents: A review. *Pediatrics* 1995;1:412-20.
372. Breau LM, McGrath PJ, Ju LH. Review of juvenile primary fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 1999;20:278-88.
373. Carter BD, Marshall GS. New developments: Diagnosis and management of chronic fatigue in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr* 1995;25:281-93.
374. Jordan KM, Landis DA, Downey MC, Osterman SL, Thurm AE, Jason LA. Chronic fatigue syndrome in children and adolescents: a review. *J Adolesc Health* 1998;22:4-18.
375. Kulig J. Advances in medical management of asthma, headaches, and fatigue. *Med Clin North Am* 2000;84:829-50, vi.
376. Smith DM. Social Security Disability assessment: Inseparable from patient care. *Intern Med for the Special* 1988;9:51-63.
377. Bruno RL, Frick NM. Post-Polio Sequelae, chronic fatigue syndrome and chronic musculoskeletal pain: Coincidence or causal connections? *New Jersey Rehabilitation* 1992;5:4-8.
378. Bruno RL, Frick NM. The psychology of polio as prelude to postpolio sequelae: behavior modification and psychotherapy. *Orthopedic* 1991;14:1185-93.
379. Bruno RL, Frick NM, Cohen J. Polioencephalitis, stress, and the etiology of post-polio sequelae. *Orthopedics* 1991;14:1269-76.
380. Bruno RL, Sapolsky R, Zimmerman JR, Frick NM. Pathophysiology of a central cause of post-polio fatigue. *Ann N Y Acad Sci* 1995;753:257-75.
381. Bruno RL. Predicting hyperactive behavior as a cause of noncompliance with rehabilitation: The Reinforcement Motivation Survey. *Journal of Rehabilitation* 1995;61:50-57.
382. Bruno RL. The psychophysiology of chronic fatigue in young people. Paper presented at: NIH State of the Art Workshop, Chronic Fatigue in Adolescents; April, 1998; Washington, DC.
383. Ramsay M. Medical Update #1. London: IFMEA; 1990.
384. Shepherd C. Pacing and Exercise in Chronic Fatigue Syndrome Physiotherapy. *Physiotherapy* 2001;87:395-6.
385. White PD, Naish V. Graded exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Physiotherapy* 2001;87:285-88.
386. Epidemiological study of an epidemic, diagnosed as poliomyelitis, occurring among the personnel of the Los Angeles County General Hospital during the summer of 1934. *US Public Health Bull*; 1938. p. 1-90.
387. 29 USC. Section 1001 et. seq.
388. Medical Evidence of Impairment: Acceptable Sources. 20 CFR. p. 404.1513.
389. Definition of a Disabling Impairment. 20 CFR. p. 404.1511.
390. Evaluation of a Disability in General. 20 CFR. p. 404.1520.
391. Title II and Title XVI: Evaluation Cases Involving CFS. SSR 99-2p.

